Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Spann

Cadmium in der Humantoxikologie
- Eine Literaturübersicht -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Albert Joas

aus München

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546820_0034

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Spann

Cadmium in der Humantoxikologie
- Eine Literaturübersicht -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Albert Joas
aus München

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Spann

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Spann danken, der es mir ermöglichte, diese Arbeit an seinem Institut durchzuführen.
Wissenschaftlich fruchtbar und menschlich angenehm erwies sich die Zusammenarbeit mit dem Toxikologen Herrn Dr. G. Drasch vom Institut für Rechtsmedizin.
Für die ergiebige Diskussion des Themas, das entgegengebrachte Verständnis und die Mithilfe bei der Übersetzung ins Englische danke ich Susanne.
Bei der Durchsicht und den Schreibarbeiten unterstützten mich Frau Annerose King und Frau Reichert - dankeschön.

Der Abdruck der Zeichnung auf Seite 22 geschieht mit freundlicher Genehmigung von Frau Marie Marcks.

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALT

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Cadmium und seine Verbindungen: chemische und physikalische Grundlagen	3
2. Nachweismethoden	5
2.1. Direkte Meßverfahren	6
2.2. Wirkungsbezogene Meßverfahren	10
3. Cadmiumvorkommen	12
3.1. Cadmiumgewinnung	12
3.2. Cadmium-Produktion und Verbrauch	13
3.3. Verwendungsbereiche für Cadmium	14
3.4. Luftverunreinigung durch Cadmium	15
3.5. Cadmium in Abfällen und Abwässern	19
3.6. Abwasserreinigung und Klärschlamm	22
3.7. Bodenbelastung	24
3.8. Cadmium in Nahrungsmitteln und Trinkwasser	25
4. Aufnahmeweg des Cadmiums	29
4.1. Die inhalative Cadmium-Aufnahme	29
4.2. Die enterale Cadmium-Aufnahme	31
4.2.1. Cadmium-Resorption im Magen-Darm-Trakt	32
4.2.2. Cadmium-Übertragung durch die Plazenta	33
4.2.3. Die Gesamtbelastung durch Cadmium-Resorption	35
4.3. Transport und Verteilung	36
4.3.1. Die Rolle des Metallothioneins (MT) beim Versuchstier	36
4.3.2. Transport und Verteilung beim Menschen	40

Seite

4.3.2.1. Vorgänge in Blut und Urin 40
4.3.2.2. Vorgänge in Leber und Niere 43
4.3.2.3. Verteilung in anderen Organen 48
4.4. Die Ausscheidung von Cadmium 49
4.4.1. Urin 49
4.4.2. Faeces 55
4.4.3. Haare 55
4.5. Korrelationen zwischen den Cadmium-Konzentrationen in Blut, Urin und Organen 57
4.6. Beeinflussung des Cd-Metabolismus durch Nahrungskomponenten und Chemikalien 59
4.7. Gesamtkörperbelastung - Body-Burden 61
4.8. Theoretisches Modell der Aufnahme- und Verteilungsmechanismen 62
4.9. Metallothionein im Cadmium-Stoffwechsel 67
4.10. Zusammenfassung 69

5. Einzelwirkungen von Cadmium 71

5.1. Die akute inhalative Cadmium-Vergiftung 71
5.2. Die akute orale Cadmium-Vergiftung 73
5.3. Die chronische Cadmium-Vergiftung 74
5.3.1. Wirkung auf die Lunge 75
5.3.2. Wirkung auf die Niere 80
5.3.3. Wirkung auf das Knochensystem 88
5.3.4. Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System 91
5.3.5. Sonstige Wirkungen 94

6. Carcinogene, teratogene und genetische Wirkungen 96

6.1. Carcinogenität 96
6.2. Mutagenität und Teratogenität 97

Seite

7. Gesundheitsschäden durch Cadmium 99

7.1. Die Itai-Itai-Krankheit in Japan 99
7.2. Epidemiologische Untersuchungen in Nordamerika und Europa 102
7.3. Aktuelle Cadmium-Vergiftung in Großbritannien 105
7.4. Cadmium am Arbeitsplatz 106

8. Dosis - Wirkungsverhältnisse 109

8.1. Dosis - Wirkungsbeziehung für die Lunge 110
8.2. Dosis - Wirkungsbeziehung für die Niere 111
8.3. Hochrechnung über die notwendige Cd-Dosis zum Erreichen von 200 µg/g in der Nierenrinde 113
8.4. Dosis - Wirkungsbeziehungen direkt bezogen auf die Effektrate 115
8.5. Grenzwerte für die Cadmium-Konzentrationen 117

9. Schlußfolgerung 119

9.1. Abstract, deutsch 124
9.2. Abstract, englisch 125

10. Literaturverzeichnis 126

1. Einleitung

Die Belastung der Umwelt durch das Schwermetall Cadmium stieg innerhalb der letzten Jahrzehnte ständig an. Wegen seiner toxischen Wirkung auf Lebewesen wurde Cadmium zum wachsenden ökologischen Problem. Inzwischen findet sich Cadmium nicht nur in Industriegebieten, sondern über Luft, Wasser und Boden kontaminiert es weite Lebensbereiche.
Die besondere Gefahr des Cadmiums liegt in der Akkumulation. Über die Anreicherung des Elements in den oberen Bodenschichten, hervorgerufen durch Luftniederschläge, Dünger-, Klärschlamm- oder Industriemüllverteilung, gelangt das toxische Schwermetall in die Nahrungskette. Cadmium wird nur äußerst langsam von Mensch und Tier wieder ausgeschieden und sammelt sich deshalb in den kritischen Organen, Niere und Leber, kontinuierlich an. Im Gegensatz zu den spektakulären chronischen Cadmiumerkrankungen in Japan (Itai-Itai), die aufgrund sehr hoher Schadstoffkonzentrationen im Körper auftraten, verläuft der Akkumulationsprozeß im allgemeinen über einen langen Zeitraum ohne klinische Symptome ab und ist daher als besonders bedrohlich anzusehen.
In den Jahren 1979/80 erschienen in der Tagespresse aufsehenerregende Berichte über Fälle von Cadmiumvergiftungen in dem englischen Dorf Shipham und über extrem hohe Boden- und Nahrungsmittel-Belastungen in München-Großlappen und Goslar/Harz. Diese neueren Fälle belegen die zunehmende Aktualität des Problems. Über den tagespolitischen Aspekt hinaus, werden in der vorliegenden Arbeit diese Beispiele in Zusammenhang gebracht mit den bisherigen humantoxikologischen und ökologischen Daten der Literatur (Kapitel 3.6., 7.2. und 7.3.).

Auf die zunehmende Cadmium-Belastung reagierte die wissenschaftliche Forschung mit forcierter Grundlagenforschung. Diese Intensivierung drückt sich aus in einem überproportionalen Anstieg der einschlägigen Veröffentlichungen über die Cadmium-Toxizität. Erschienen weltweit im Jahr 1970 noch 11 Artikel zu diesem Thema, so stieg die Zahl sprunghaft an auf 26 (1973), 56 (1976) und 60 (1978), (nach dimdi, 5/1979). Die veröffentlichten Ergebnisse stammen vorwiegend von den folgenden Arbeitsgruppen: Friberg, Piscator, Nordberg, Kjellström aus Stockholm; Lauwerys, Bernard, Roels, Buchet aus Brüssel; Harvey, Fremlin, McLellan aus Birmingham; Einbrodt, Rosmanith aus Aachen; Kimura, Kawai, Tati aus Tokio; Nogawa, Ishizaki aus Kanazawa, Japan; und Perry H.M. und Perry E.F. aus St. Louis, USA.

Die Forschungsergebnisse bis einschließlich 1974 wurden zusammengetragen und ausgewertet von Friberg et al. (1974) in dem umfassenden Buch "Cadmium in the Environment". Ausgehend von dieser Übersicht ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, die neuesten Veröffentlichungen ab 1974 zu erfassen und einzuordnen. Dabei werden die epidemiologischen Daten über die BRD in besonderem Maße berücksichtigt.

Hauptseitig interessiert die Wirkung des Cadmiums auf den Menschen. Nur wo entsprechende humantoxikologische Daten fehlen, werden Ergebnisse von tierexperimentellen Studien herangezogen.

1.1. Cadmium und seine Verbindungen: chemische und physikalische Grundlagen.

Als Element wurde Cadmium im Jahre 1817 erstmals von Stromeyer und Roloff gefunden. Sie isolierten es aus dem $ZnCO_3$, da Cadmium in enger Nachbarschaft mit dem Zink auftritt.

Cadmium (Cd):

Ordnungszahl im Periodensystem: 48;
Atomgewicht: 112,4;
Spezifisches Gewicht: 8,64 g/cm^3;
Schmelzpunkt: 320,9°C;
Siedepunkt: 765°C;

Cd ist unlöslich in Wasser, löslich in Säuren, ein silberweißes, relativ weiches Metall-Element.
Cadmium ist ein extrem dehnbares, geschmeidiges Metall und gleicht in vielerlei Hinsicht dem Zink. In der natürlichen Umwelt liegt Cadmium nur in mineralischer Form vor und zwar in Form des seltenen Greenockit (Cadmium-Sulfid). In kleinen Mengen, 0,1 - 0,01%, findet sich Cadmium in den Erzen von Zink, Kupfer und Blei. Das meiste Cadmium fällt an als Nebenprodukt bei der Verhüttung dieser Metalle.
Cadmium ist ein besserer Komplexbildner als Zink, zeigt geringere Neigung zu Organoverbindungen und ist in der Luft beständiger. Insbesondere diese letztgenannte Eigenschaft bedingt den immer umfangreicheren Einsatz dieses Elementes als Korrosionsschutz zur Oberflächenveredelung von Eisenprodukten, (Cumbrowski 1975).

Cadmium Oxid (CdO):

Spezifisches Gewicht: 6,95 g/cm^3; Schmelzpunkt < 1426°C, es zerfällt bei 900-1000°C;
dunkelbraun, löslicher Staub oder kubische Kristalle.
Cadmium Oxid entsteht durch Verbrennen des Metalls oder Aufheizen des Hydroxides. Es findet Verwendung in der Aufbereitung der Cadmium Galvanikbäder, als Glanzüberzug und Katalysator (IARC, 1976).

Cadmium Sulfid (CdS):

Spezifisches Gewicht: 4,82 g/cm^3; Schmelzpunkt 1750°C (100 atm); Siedepunkt: 980°C (sublimiert in N_2);
ein leuchtend gelbes kubisches oder hexagonales Kristall.
Cadmium Sulfid wird gewonnen beim Durchleiten von Wasserstoff durch eine Lösung mit Cadmium-Ionen. Verwendung findet es als Pigment in der Textil-, Papier-, Gummi- und Feuerwerks-Industrie (IARC, 1976).

Cadmium Chlorid ($CdCl_2$):

Spezifisches Gewicht: 4,05 g/cm^3; Schmelzpunkt: 568°C;
Siedepunkt: 960°C;
hygroskopisches Kristall.
Cadmium Chlorid wird fast ausschließlich in der photographischen Industrie eingesetzt.
(Encyclopaedia of occupational health and safety, 1972)
(IARC, 1976).

2. Nachweismethoden

Über die toxische Wirkung des Cadmiums kann nicht ernsthaft diskutiert werden, ohne auf die Problematik bei der Analyse einzugehen. Interlabor-Untersuchsreihen von Lauwerys, 1975, und von Paulev, 1978, haben auf die bisher unbefriedigende Vergleichbarkeit der Cadmium-Meßwerte hingewiesen und zur sorgsamen Wahl der Meßmethode aufgefordert.
Sollen die Cadmium-Konzentrationen in Luft, Wasser, Nahrung, Körperflüssigkeit und Organen vergleichbar sein und in Beziehung zu ihrer biologischen Wirkung gesetzt werden, so ist die Anwendung der entsprechenden Analysemethode entscheidend; völlig irreführende Schlußfolgerungen werden ansonsten gezogen.

Für die Gegenüberstellung verschiedener Analysemethoden sind folgende Kriterien von Interesse:

1. Spezifität -	Es soll nur selektiv das Cadmium gemessen werden, interferierende Substanzen müssen entweder vorher ausgeschieden oder im Meßergebnis entsprechend korrigiert werden.
2. Empfindlichkeit -	Nachweisgrenze der minimalen Cadmiummenge.
3. Präzision -	Variationskoeffizient, Fehler der Methode bei wiederholenden Messungen derselben Probe.
4. absolute Genauigkeit -	(Accuracy), systematische Abweichung von dem wahren Wert.

Seit Fribergs Zusammenstellung der Analysenmethoden 1974, hat sich keine umfassend neue Methode gefunden. Die große Mehrzahl der neueren Arbeiten verbessert in erster Linie die Atomabsorptions-Spektrophotometrie (AAS). Ältere Verfahren, wie die Dithizon-Methode, haben in den letzten

Jahren an Bedeutung verloren, während sich die Röntgenfluoreszenzanalyse und die Neutronen-Aktivierung wegen ihrer Aufwendigkeit noch nicht durchsetzen konnten. Etwa in der Reihenfolge ihrer Anwendehäufigkeit werden im folgenden sechs Nachweismethoden aufgezeigt.

2.1. Direkte Meßverfahren

Atomabsorptionsspektrometrie (AAS)

Als apparative Bestimmungsmethode der Wahl wurde von der WHO/FAO, 1973, die AAS empfohlen. Gegenwärtig stellt sie auch die gebräuchlichste Bestimmungsmethode für Cadmium dar.
Die Cd-haltige Probe wird zu einer Atomwolke verdampft, die vom Lichtstrahl einer elementspezifischen Hohlkathodenlampe mit einer Wellenlänge von 228,8 nm durchstrahlt wird. Wird der Lichtstrahl in der Atomwolke absorbiert, so kann auf Anwesenheit des Elementes geschlossen werden. Einflüsse von Fremdsubstanzen können zu einer zusätzlichen unspezifischen Absorption führen. Für sehr geringe Konzentrationen werden Anreicherungsschritte, wie Komplexbildung mit Ammonium-pyrrolidin-dithiocarbamat bei vorgeschriebenem pH-Wert und Extrahieren des Komplexes mit Methyl-isobutylketon (MIBK) oder mit Dithizon und Extrahieren mit Chloroform verwendet. Neuerdings wird auch eine Anreicherung durch Ionenaustauschchromatographie empfohlen (Lauwerys, 1975).

AAS mit Flamme

Die gelöste Probe wird durch Zerstäuben in einer Luft/Acetylen- oder Lachgas/Acetylen-Flamme atomisiert. Bei Anwesenheit von Cd wird ein Teil des durch die Atomwolke

gehenden Lichtes absorbiert. Die Schwächung des Lichtsignals wird vom Photomultiplier in ein elektrisches Signal verwandelt. Die Größe des Signals ist das Maß für die Konzentration des Elementes. Da die Signalgröße auch von der Gesamtsalzkonzentration (insbesondere durch Alkali- und Erdalkalisalze) erhöht wird, sollte das zu messende Element möglichst immer von seiner Matrix weitgehend isoliert werden. Evans (1978) mißt mit dieser Methode Cd in Nahrungsmitteln. Die großen Schwankungsbreiten werden erklärt durch die Schwierigkeit, mit der nassen Oxidationsmethode alle Cd-Bindungsformen in einen anorganischen Zustand überzuführen.

AAS - flammenlos

Das flammenlose Verfahren zeichnet sich durch eine weitere Erhöhung der Meßempfindlichkeit aus. Die Probe wird mit einer Mikroliterpipette in eine Graphitrohrküvette eingegeben. Durch eine programmierte stufenweise Temperaturerhöhung wird sie zunächst getrocknet, trocken verascht und dann bei 1800-2100^{o}C atomisiert. Bei der flammenlosen AAS ist die Verweildauer der Atomwolke im Lichtstrahl der Hohlkathodenlampe gegenüber der AAS mit Flamme bedeutend länger. Die Nachweisempfindlichkeit kann daher bis um den Faktor 500 gesteigert werden. Durch Abschalten der Inertgasspülung ist eine weitere Erhöhung der Nachweisempfindlichkeit zu erreichen. Allerdings ist auch die Störanfälligkeit der flammenlosen AAS größer. So beeinflußt auch der Säuregehalt der Probenlösung das Signal. Es ist daher auf eine einheitliche Säurekonzentration der Probenlösung und der Standards zu achten. Dornemann (1978) beschreibt eine Cd-Vollblutbestimmung ohne Abtrennung eines Niederschlags. Durch eine nasse Mineralisierung versucht er eine vollständige Erfassung des Cadmiums. Perry (1975) und Sperling (1977) geben mit ihren Verfahren Nachweisgrenzen von 0,05 ug/l an. Verschiedene Cd-Serumbestimmungen beschreiben Cernik (1975), Evenson (1975) Ultramicro-Analyse mit einer 15 mg Probe, Raptis (1978).

Photometrie mit Dithizon

Cadmium ergibt mit Dithizon bei alkalischem pH einen Farbkomplex. Da viele andere Metalle ebenfalls einen Komplex mit Dithizon bilden, müssen diese erst vorausgeschieden werden. Der Cd-Komplex wird mit Chloroform ausgeschüttelt und die Farbintensität in 1 oder 2 cm Küvetten bei 518 nm gemessen. Zur Bestimmung in biologischem Material ist diese ältere Methode immer noch gebräuchlich (Friberg, 1974).

Emissionsspektrometrie

Bei der Emissionsspektrometrie (ES) wird die Probe in einer Graphitröhre thermisch vorbehandelt. Nach anschließender schneller Erhitzung findet eine Atomisierung und Anregung des Elementes statt. Die Emission der elementspezifischen Spektrallinien wird mit einem Spektrometer nachgewiesen. Die Größe der emittierten spezifischen Strahlung ist ein Maß für die Konzentration des betreffenden Elementes. Als Bezugslinien werden für die Cd-Bestimmung die bei 228 nm und 802 nm gewählt. Die Methode ist relativ unempfindlich (Sugimae, 1974).

Neutronenaktivierungsanalyse

Eine sehr aufwendige, aber auch empfindliche Methode ist die Neutronenaktivierung. Zur quantitativen Cd-Bestimmung wird in der Regel ^{115}Cd mit einer Halbwertszeit von 53 Stunden herangezogen. Bei einer Aktivierungsdauer von zwei bis drei Tagen und einer folgenden Alterung wird die ^{115}Cd-Messung von keinem anderen Isotop gestört. Von den drei mit dem γ-Szintillationszähler registrierten Peaks wird der bei 0,335 MeV zur quantitativen Bestimmung ausgewertet. Als Vergleich dienen entweder Proben mit bekannter Konzentration, die über denselben Zeitraum im Reaktor bestrahlt

werden, oder eine definierte Wismutmenge, die der Probe als interner Standard zugegeben wird (Orvini, 1974).

Inverspolarographie

Das polarographische Verfahren gestattet, mehrere Schwermetalle nebeneinander zu bestimmen. Bei konstantem Elektrodenpotential werden die Metalle zunächst am hängenden Quecksilbertropfen angereichert. Danach werden die Metalle bei inversem Spannungsdurchlauf nach positiven Spannungen hin wieder aufgelöst (anodic stripping). Aufgrund der vorangegangenen Anreicherung besitzt die Inverspolarographie eine höhere Empfindlichkeit als die übrigen polarographischen Methoden. Störungen durch die Matrix können durch den höheren Grundstrom erkannt werden (Collet, 1975; Neeb, 1974; Willems, 1974).

Röntgenfluoreszenzanalyse

Vorteil der Röntgenfluoreszenzanalyse ist das zerstörungsfreie Verfahren. Die Probe bleibt unversehrt. Das Material wird mit Röntgen- oder γ-Strahlen bestrahlt und das Cd zur Emission der charakteristischen Röntgenstrahlung angeregt. Die Röntgenquanten werden in Spannungsimpulse umgewandelt und die Energie im Impulshöhen-Analysator gemessen. Die Intensität der Strahlung ist das Maß für die Konzentration des Elementes in der Probe. Störungen können bei sehr niedrigen Konzentrationen durch die Streuung des Bremsstrahlungsanteils auftreten. Mc Lellen (1975) beschreibt eine Screening-Methode für exponierte Arbeiter. Bei einer Strahlenbelastung von 0,4 rad liegt die Nachweisgrenze für eine Leberuntersuchung bei 0,5 µg/g.

Tabelle (1):
Ungefähre Zuverlässigkeitskriterien für verschiedene Analysetechniken (modifiziert nach Umweltbundesamt, 1977).

Verfahren	Empfindlichkeit (/ug/kg)	Präzision (%)
Dithizon	50	10
Pulspolarographie	10	10
Ionenselektive Elektrode	1000	20
Emissionsspektrometrie	20000	30
AAS mit Extraktion	10	5
Flammenlose AAS	0,05	10
Röntgenfluoreszenz	500	10
Isotopen-Verdünnungs-MS	1	5
Neutronen-Aktivierungsanalyse	10	20

2.2. Wirkungsbezogene Meßverfahren

Als frühe Zeichen einer chronischen Cd-Intoxikation werden in erster Linie tubuläre Nierenschädigungen diskutiert. Die wahrscheinlichen Indikatoren eines Effektes sind Aminoaciduria, eine erhöhte Ausscheidung renaler Enzyme, Glucosurie und Proteinurie.

Gesamtausscheidung von Aminosäuren

Die Gesamtausscheidung von Aminosäuren im Urin kann photometrisch analysiert werden. Bernard und Mitarbeiter (1976) messen den Gesamt-Alpha-Aminostickstoff mit AAS. Die chromatographische Bestimmung spezifischer Aminosäuren im Urin

ist gegenüber der globalen Messung empfindlicher (Nordberg, 1976). Die renale Aminosäureausscheidung ist ein unzuverlässiger Parameter, da sie von den Eßgewohnheiten abhängt, gleiches gilt für die Glukoseausscheidung im Urin.

Nachweis von Proteinurie

Spezifischer und diagnostisch zuverlässiger ist der Nachweis einer Proteinurie. Er erstreckt sich über eine Gesamteiweißbestimmung und eine elektrophoretische Trennung der Urinproteine. Moderne immunologische Methoden zur Bestimmung von Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht erschließen weitere Möglichkeiten für eine frühe Erkennung von veränderten Eiweißausscheidungsmustern (Bernard, 1976; Hansen, 1977).

Bestimmung des $ß_2$-Mikroglobulins

Die quantitative Erfassung spezifischer Eiweißkörper wie die des $ß_2$-Mikroglobulins und die der retinolbindenden Proteine stellen heute den interessantesten Parameter für eine Früherfassung tubulärer Nierenschädigung dar. Eine erhöhte Ausscheidung dieser niedermolekularen Proteine ist ein spezifischer und frühzeitiger Indikator für eine tubuläre Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Cadmium. Neuerdings werden für die Bestimmung der $ß_2$-Mikroglobuline der Radioimmunoassay oder die Immunodiffusion verwendet (Shiroishi, 1977; Kjellström, 1977a; Kojima, 1977). Vergleichende Untersuchungen zeigten bei Cd-Belastung einen relativ höheren $ß_2$-Mikroglobulinanstieg gegenüber dem Gesamtprotein. Die Methode der Wahl zur Früherkennung tubulärer Nierenschäden ist derzeit die Bestimmung der $ß_2$-Mikroglobuline mit dem Radioimmunoassay. Die Mittelwerte bei nicht Cd-belasteten Personen liegen in der Größenordnung von 100 µg/l (Shiroishi, 1977).

3. Cadmiumvorkommen

Cadmium kommt in der Natur bevorzugt als Cadmiumblende (Greenockit),z.B. in der CSSR, Schottland und USA, als Cadmiumkarbonat (Otavit), z.B. in Südwestafrika sowie als Cadmiumoxid vor. Cadmium findet man außerdem fast immer vergesellschaftet mit Zink. So sind in der Zinkblende stets etwa 0,1 bis 0,2% und im Galmei (Zinkkarbonat) sogar 5% Cadmium enthalten. In der Erdkruste sind ansonsten im allgemeinen nur Spuren (ppm-Bereiche) anzutreffen. Grundsätzlich ist zu erwarten, daß dort, wo erhöhte Zinkgehalte registriert werden, auch erhöhte Cadmiumwerte festzustellen sind (Franzke, 1975).
In unbelasteten Gebieten liegt die Cadmiumkonzentration in der Bodenkrumme unter 1 µg/g. Im Quellwasser ist mit einem Cd-Gehalt von unter 1 µg/l zu rechnen, Reinluftgebiete weisen Werte von 1 ng/m^3 auf.
Bei industrieller Belastung eines Gebietes steigen alle oben aufgeführten Werte auf ein Mehrfaches an (IARC, 1976). Um die Humantoxizität des Cadmiums voll zu erfassen, ist es von Bedeutung, auf die Umweltbelastung durch Cadmium einzugehen und aufzuzeigen, wie Cadmium in die Nahrungskette gelangt.

3.1. Cadmiumgewinnung

Ausgangsmaterialien für die Cd-Gewinnung sind im wesentlichen Nebenprodukte, die bei den verschiedenen Gewinnungsverfahren für Zink aus Zinkblende (ZnS) oder Galmei ($ZnCO_3$) anfallen. Auch bei der Verhüttung von Blei- und in ganz geringem Maße von Kupfererzen werden Cd-Nebenprodukte gewonnen.

In der BRD setzen vier Zinkhütten Zinkerze mit Cd-Gehalten ein, jedoch führen nur zwei Hütten - eine thermische (pyrometallurgische) und eine naßchemische (hydrometallurgische) - die Produktion bis zum marktfertigen Metall (Teworte, 1973).

Primärgewinnung: Die Weiterbehandlung der Cd-angereicherten Produkte aus allen Zinkgewinnungsverfahren erfolgt auf dem nassen Wege. Das Cd durchläuft eine Elektrolyse und wird anschließend in Handelsformate umgeschmolzen.
Sekundärgewinnung: Das Recycling wird über die BRD hinaus in großem Umfang in ganz Europa durchgeführt. Die Sekundärmetalle fließen wieder zurück an die geeignete Stelle in den Verfahrensgang der Cd-Gewinnung. Batterieschrott von Ni-Cd-Batterien, Anodenreste aus der Galvanotechnik und Abfallprodukte aus der Pigment- und Stabilisatorenherstellung spielen dabei die größte Rolle.

3.2. Cadmium-Produktion und Verbrauch

Die Cd-Metallgewinnung stieg in den letzten Jahrzehnten in enormem Umfang an. Lag die Welt-Gesamtproduktion um 1900 bei ca. 14 t Cd, so wuchs sie ab 1920 sprunghaft an bis zu einer Höchstproduktion von 17.000 t im Jahre 1973 (IARC, 1976). Hauptproduzenten waren 1972, nach fallender Produktionsmenge geordnet, USA, Japan, UdSSR, Belgien, Kanada, BRD (Teworte, 1973).

In der BRD ist der Verbrauch an Cd-Metall rückläufig. Der Höchstverbrauch lag 1969 bei 2400 t und sank bis 1975 auf knapp über 1000 t (Rauhut, 1976). Ursächlich für diese Entwicklung dürften die Substitutionsbemühungen der Konsumenten und die Auflagen durch Umwelt-Kontrollbehörden sein (Umweltbundesamt, 1977).

Aus der Cd-Verwendung lassen sich Expositionsrisiko der entsprechenden Arbeiter und mögliche Kontaminationsquellen für den Verbraucher ableiten.

3.3. Verwendungsbereiche für Cadmium

Die Angaben beziehen sich alle auf den Jahresverbrauch 1973, BRD (Rauhut, 1976; Sartorius, 1977; Umweltbundesamt, 1977).

Cadmium-Pigmente

Sie zeichnen sich besonders durch ihre Leuchtkraft und Temperaturbeständigkeit aus. Cd-Pigmente werden zum Färben von Kunststoffen verwendet, zum Pigmentieren von Lacken und Glas. Über gelbe und rote Glasuren auf Keramik und Metall kommt Cd in die Nahrungskette. Verbrauch: 1200 t.

Cadmium-Stabilisatoren

In der PVC-Herstellung verleiht Cd dem PVC die nötige Thermostabilität. Verbrauch: 478 t.

Ni-Cd-Batterien

Cd wird hier als Kathoden-Material eingesetzt, hat einen hohen Wirkungsgrad und eine lange Lebensdauer. Verbrauch: 470 t.

Galvanisation

Metallische Überzüge aus Cd haben ausgezeichnete Korrosionseigenschaften gegenüber Seeklima und Tausalzen. Somit liegt der Haupteinsatz im Schutz von Stahlteilen für die Kfz-Industrie, Elektroindustrie, Kleinschraubenfertigung und Teile für die Luft- und Seefahrt. (In den USA ist die Galvanisation mit 49% der weitaus stärkste Verwendungsbereich, IARC, 1976). Verbrauch: 431 t.

Sonstige industrielle Verwendung

Cd wird mit Silber und Kupfer legiert (Cd-Amalgam in Zahnplomben), dient als Neutronenabsorber in Atomreaktoren und ist Bestandteil in der elektronischen Halbleiterindustrie. Verbrauch: 105 t.

3.4. Luftverunreinigung durch Cadmium

Die Cd-Emissionen in die Atmosphäre erfolgen gewöhnlich als CdO oder CdS-Partikel. Sie entstehen vornehmlich bei Verbrennungsprozessen bzw. der thermischen Behandlung von Cd-haltigen Stoffen. Bei Anwendung hocheffektiver Filteranlagen z.B. Elektrofilter, Schlauchfilter, Venturiwäscher, erzielt man hohe Abscheidungsgrade, für feine Partikel im Bereich von 0,2 bis 1 µm mit Wirkungsgraden bis 99% (Davis, 1970).

Die Verbrennung von Kohle stellt, gemessen an der Gesamtemission, die stärkste Quelle für Cd dar. Geht man aus von einem Mittelwert des Cd-Gehaltes der in Kraftwerken verfeuerten Steinkohle von 35 ppm, so ergibt sich für das Jahr 1975 in der BRD eine Emission von 16 t. Eine Schätzung der Emission durch Verbrennung von Braunkohle beträgt für das gleiche Jahr 14 t. Ein bedeutender Anteil der Cd-Belastung der Luft ist durch Erz- und Sinterstäube aus Vorprodukten der Eisen-Verhüttung bedingt (15 t), die gleiche Menge ist auf Gichtstäube zurückzuführen, die bei der Roheisenherstellung entstehen.
Die Emission von rund 6,5 t aus Siemens-Martin-Öfen wird durch Entstaubung oder Stillegung bis Ende der 70er Jahre deutlich vermindert werden können.
Die Cd-Emission bei der Herstellung von Cd-Pigmenten und

Stabilisatoren beträgt ca. 1 t pro Jahr. Darüberhinaus gelangen allerdings Cd-Pigmente und Stabilisatoren in Kunststoffen (PVC) mit dem Industrie- und Haushaltsabfall in die Müllverbrennungsanlagen. Geht man aus von 5 Millionen t verbrannten Mülls und einem Emissionsfaktor von 1,2 g Cd/t verbrannten Mülls, so dürften die Cd-Emissionen bei ca. 5 t pro Jahr liegen.

Der Anteil der Belastung der Luft aus Anlagen zur Cd-Herstellung und Weiterverarbeitung tritt in seiner Bedeutung hinter diese Hauptemissionsquellen zurück. So treten bei den Zink-Elektrolysen keine trockenen Anreicherungsprodukte auf, so daß die emittierten Mengen außerordentlich klein sind. Untersuchungen an einer Zinkelektrolyse ergaben eine jährliche Emission von rund 22 kg.

Daß Cd-Emissionen auch in Bereichen auftreten können, in denen sie kaum vermutet werden, zeigt der Cd-Austrag durch Fahrzeugreifenabrieb. Bei der Herstellung von Fahrzeugreifen wird der Kautschukmischung Zinkoxid beigegeben. Dieses Zinkoxid enthält ca. 150 ppm Cd. Der Beitrag zur jährlichen Emission durch den Reifenabrieb beträgt rund 140 kg.

Die gesamte jährliche Emission in der BRD kann mit ca. 83,5 t/a angegeben werden, s. Tabelle (2) (Sartorius, 1977).

Tabelle (2):
Geschätzte Cd-Emission in der BRD, 1975, (Sartorius,1977),

	mittlere Emission t/a
1. Cd aus Feuerungsanlagen	
Kohle	30
Heizöl	5
2. Cd-Herstellung und Verarbeitung	
Zinkhütten	4,5
Sekundärprozesse/Legierungen	0,5
Pigmente	0,9
Stabilisatoren	0,15
Batterien	0,4
Sonstige	0,1
3. Sonstige Quellen	
Erz- und Sinterstäube	15
Roheisengewinnung	15
Rohstahlerzeugung in SM-Öfen	6,5
Primärbleihütten	0,4
Müllverbrennungsanlagen	5
Autoreifenabrieb	0,1
	83,55 t/a

Für die USA wird, von der oberen Tabelle abweichend, eine stark abweichende Emissionssituation berichtet. Fulkerson und Mitarbeiter (zit. nach IARC, 1976) schätzen die Cd-Emission aus Herstellung und Verarbeitung auf 2000 t/a, während sie die Belastung durch fossile Brennstoff-Verfeuerung auf maximal 320 t/a ansetzen.

Immissionssituation der Luft

Das Umweltbundesamt legte 1977 einen umfassenden Immissionsbericht über die BRD dar: Luftqualitätskriterien für Cd. Umfassende Tabellen geben Aufschluß über die Cd-Kon-

zentrationen in deutschen Städten und Belastungsgebieten. Anhand dieser Daten läßt sich der Cd-Pegel in den verschiedenen Gebieten der BRD wie folgt beschreiben:

	Jahresmittel
Reinluftgebiete	ca. 1 ng/m^3
ländliche Gebiete	2- 3 ng/m^3
Ballungsgebiete	5- 25 ng/m^3
Gebiete in unmittelbarer Nähe von Emittenten (Umkreis ca. 1-2 km)	bis 60 ng/m^3

Als spezifische Emittenten kommen in erster Linie metallerzeugende Betriebe (z.B. Zink- und Bleihütten, Hochöfen, Siemens-Martinöfen) in Betracht.
Kurzfristig können vor allem in Emittentennähe unter ungünstigen Bedingungen (wetterbedingt) wesentlich höhere Werte als die hier aufgeführten Jahresmittel auftreten. Der MIK-Wert nach VDI-Richtlinie 2310 beträgt 50 ng/m^3 im Halbstundenmittel. In belasteten Gebieten wird er zeitweise überschritten.
Die Auswirkungen von emissionsmindernden Maßnahmen lassen für die nächsten Jahre eine sinkende Cd-Belastung der Luft erwarten.
Nach den vorliegenden Untersuchungen ist das Cd im Schwebestaub überwiegend an Teilchen unter 2 µm Durchmesser gebunden. Die Werte für Cd im Staubniederschlag liegen in Städten überwiegend zwischen 1 und 15 µg Cd/m^2 · Tag, bei einem arithmetischen Mittelwert von 4,2 µg Cd/m^2 · Tag. Zahlen in durchaus der gleichen Größenordnung werden aus den USA berichtet (Dorn, 1975; IARC, 1976). In der DDR messen Auermann und Mitarbeiter (1978) im Aerosol, abhängig von der Belastung, 3-16 ng/m^3 und empfehlen eine Höchstgrenze von 50 ng/m^3 im Aerosol und 5 µg/m^3 · Tag im Staubniederschlag. Friberg und Mitarbeiter (1974) berichten von Wochenmittelwerten in der Nähe von Cd-emittierender Industrie bis zu 500 ng/m^3.

Der Cd-Gehalt des Staubniederschlages ist vor allem deshalb von Bedeutung, weil hiermit Cd in die Nahrungskette gelangt. So entstammen ca. 25-50% des Cd-Gehaltes von Pflanzen aus der Luft (Sartorius, 1977).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der vom Umweltbundesamt vorgeschlagene Luftqualitätsstandard für Cd von 20 ng/m^3 im Jahresmittel in nahezu dem gesamten Gebiet der BRD eingehalten wird. Sofern in unmittelbarer Emittentennähe dieser Wert noch überschritten wird, kann durch zusätzliche emissionsmindernde Maßnahmen die Belastung weiter reduziert werden.

3.5. Cadmium in Abfällen und Abwässern

Hüttenindustrie

Nach Untersuchungen von Rauhut und Balzer (1973, 1976) gehen an Abfällen aus der Herstellung von Zink, Blei und Kupfer 114 t, sowie 10 t aus der chemischen Industrie verloren.
Die Cd-Emission ins Abwasser ist eine häufige Alternative zur Cd-Ableitung in die Atmosphäre und zwar dann, wenn der Cd-haltige Gasstrom über einen Venturi-Wäscher geleitet wird. In der Hüttenindustrie wurden 1973 schätzungsweise 62 t Cd ins Abwasser geleitet.
In den nicht weiter verwertbaren Rückständen der Metallurgie finden sich schließlich noch geringe Restmengen von Cd neben anderen Metallen. So enthält Jarositschlamm, der mengenmäßig bedeutendste Abfallstoff aus der elektrolytischen Zink- und Cd-Gewinnung, noch 0,01 bis 0,1 Gew.% Cd, bezogen auf die Trockensubstanz. In Nordenham werden z.B. rund 70 000 t Jarosit (Trockengewicht) pro Jahr (1975)

auf einer Sonderdeponie abgelagert (Wöbken, 1976), das bedeutet bis zu 70 t Cd/Jahr.
In diesem Zusammenhang ist die Entstehung der Itai-Itai-Krankheit interessant. Die im Gebiet des Jintsu-Flusses in Japan aufgetretene chron. Cd-Vergiftung hatte nach Nogawa (1978) und Saito (1977) ihre Ursache in einem Zinkbergwerk, das lange vor Ausbruch der Erkrankungen stillgelegt worden war. Die Berghalden wurden jedoch weiterhin vom Flußwasser ausgewaschen. Über Reisbewässerungssysteme führte dies zu toxischen Cd-Konzentrationen im Menschen.

Galvanotechnische Industrie

In der BRD gibt es derzeit rund 7000 Galvanisieranstalten (Teworte, 1976). Untersuchte Schlammproben ergaben durchschnittliche Cd-Gehalte von 0,05 Gew.% in der Trockensubstanz. Der Cd-Gehalt der Elektrolytbäder liegt in der Regel zwischen 20 und 30 g/l. Zur möglichst weitgehenden Entfernung des Cd aus den Abwässern wird im allgemeinen die Neutralisationsfällung eingesetzt. Anhand von drei Betrieben (Elektroindustrie, Schraubenindustrie, galvanischer Lohnbetrieb) wurde ermittelt, daß die Abwasserbelastung ca. 1,3% des eingesetzten Cd beträgt (Rauhut, 1976). Das ergibt im Überschlag für 1973 eine Abwasserzuleitung von ca. 5 t aus dem Bereich der ganzen Galvanotechnik.

Chemische Industrie

Bei der Herstellung von Cd-Pigmenten entstehen flüssige Abfälle. Von diesen wird Cd als Sulfid oder Carbonat ausgefällt und filtriert (Filterpresse). Wie wirksam die Reinigung Cd-haltiger Abwässer sein kann, hat die Inbetriebnahme einer Kläranlage durch eine pigmentherstellende Firma am mittleren Neckar gezeigt. Von Spitzenwerten 1972 um 25 µg/l im Wasser, sank die Cd-Konzentration 1973 auf etwa 3 µg/l, also auf normale Trinkwasserwerte (Förstner, 1974).

Als Abwasserbelastung der chemischen Industrie wird maximal 1 kg pro t verarbeitetes Cd angegeben. 1973 betrugen nach Rauhut (1976) die Emissionswerte ungefähr 2 t Cd.
Stabilisatoren: Während des Produktionsprozesses wird ein Fällungsprozeß notwendig, bei dem anschließend das Wasser entfernt wird. Auch nach einer Neutralisationsfällung ist die Abwasserbelastung noch 1 bis 1,5 kg pro t verarbeitetes Cd. Der Gesamteintrag ins Abwasser im Jahre 1973 wurde mit ca. 1 t angegeben.
Akkumulatoren und Batterien: Bei der Produktion von Nickel-Cd-Batterien wird mit einer Abwasserbelastung von 3 kg pro t Cd kalkuliert. Somit fielen 1973 aus diesem Bereich eine 3 t Gesamtemission an (Rauhut, 1976; Fishbein, 1974).

Müllverbrennungsanlagen (MVA)

Abfälle aus Haushaltungen wie Kleinbatterien, Leuchtstoffröhren, Cd-haltige Farben, PVC-Kunststoffe und Verpackungsabfälle werden in der Regel auf Mülldeponien bzw. in Müllverbrennungsanlagen beseitigt.
Der Cd-Gehalt des brennbaren Anteils von Hausmüll wird von Helmer (zit. nach Bundesumweltamt, 1977) im Bereich zwischen 3 ppm und 90 ppm angesetzt. Bei Untersuchungen von Müllverbrennungsanlagen in Bayern zeigte sich ein relativ niedriger Cd-Gehalt in der Schlacke (5-140 ppm) während die abgegebenen Flugstäube Konzentrationen zwischen 290 und 1800 ppm Cd aufwiesen.
Sickerwasseruntersuchungen an verschiedenen Mülldeponien der BRD liegen nahezu ausnahmslos mit überhöhten Cd-Konzentrationen über dem WHO-Trinkwassergrenzwert von 10 µg /l (Helmer, zit. nach Bundesumweltamt, 1977; WHO-No. 505, 1972; Fishbein, 1976).

3.6. Abwasserreinigung und Klärschlamm

Bei Entgiftungs- und Abwasserreinigungsanlagen der Metallindustrie folgt als letzte Verfahrensstufe vor der Schlammbehandlung die Neutralisationsfällung von Cd. Im Abwasser enthaltene Schwermetallionen werden durch Alkalisierung als schwerlösliche Metallhydroxide und basische Salze gefällt. Abhängig vom Fällungs-pH-Wert und der zugesetzten Lauge nimmt Cd eine entsprechende Restkonzentration ein. Wird statt mit Natronlauge mit Soda gefällt, so ist bei pH 7,5 die Fällung weitgehend abgeschlossen und die Restkonzentration auf den vergleichsweise niedrigen Wert von 3 mg/l gesunken. Nach einer Studie der Landesgewerbeanstalt Bayern, liegt bei zwei namhaften Cd-Betrieben der Cd-Gehalt in den Abwässern nach Reinigung im Durchlaufverfahren bei etwa 1 mg/l. Bei einem dritten Betrieb, der eine Ionenaustauschanlage zur Abwasserreinigung einsetzt, liegt die mittlere Cd-Belastung bei 0,6 mg/l. Abwassermessungen vor kommunalen Kläranlagen in Mittelfranken ergaben Cd-Gehalte zwischen 0,01 und 0,1 mg/l (Landesgewerbeanstalt, 1975). Über den einschneidenden Rückgang der Cd-Belastung des Neckars nach Bau einer Kläranlage berichten Müller und Mitarbeiter (1977).

Klärschlamm

In der oben zitierten Studie der Landesgewerbeanstalt wurden Klärschlämme (Trockensubstanz) aus öffentlichen Kläranlagen in Mittelfranken untersucht und Cd-Konzentrationen von 3-100 mg/kg gemessen. Vergleichbare Werte liegen aus dem Ruhrgebiet vor (Umweltbundesamt, 1977). Abhängig davon, ob das Abwasser aus reinen Wohngebieten oder von Industrieanlagen stammt, stellte Rohde (1975) Werte zwischen Cd-frei und 350 mg/kg im Klärschlamm fest (Siegel, 1975).

Im Märzen der Bauer
mit Cadmium düngt,
Was kümmert es uns, ob Krebs uns winkt.
KLÄRSCHLAMM
M. Mathes

Situation in München

Diez und Rosopulo (1976) untersuchten die Abwässer und Klärschlämme in Großlappen bei München. Der Cd-Mittelwert im Trockenschlamm (1972-1974) lag bei 180 mg/kg und somit 6-fach über dem für die BRD vorgeschlagenen Grenzwert von 30 mg/kg. Im Jahr 1978 fielen in Großlappen 36.000 t Klärschlamm, Trockengewicht, an. Bei einem Cd-Mittelwert von 180 mg/kg ergibt dies 6,4 t reines Cd.

Mit Klärschlamm gedüngter Boden wies Cd-Werte von 15-35 mg/kg auf (unbelasteter Boden: < 1 mg/kg) und lag bis zu 10-fach über dem vorgeschlagenen Maximalwert von 3 mg/kg (§15, Abfallbeseitigungsgesetz, Vorlage 1979).

In der regionalen und überregionalen Presse (Süddeutsche Zeitung Nr. 52-54, 56, 92, 146, 165, 170, 187, 191, 192, 195, 197, 201, 205, 231, 283, alle im Jahr 1979) wurde diese extreme Cd-Belastung eingehend diskutiert. Münchens Oberbürgermeister E. Kiesl gab diesbezüglich am 7. März 1979 eine offizielle Stellungnahme der Stadt München ab. Inzwischen wurden drei Industriebetriebe ermittelt, welche die zulässige Cd-Konzentration im Abwasser von 1 mg/l bis zum 6-fachen Wert überschritten (Süddeutsche Z. Nr.40,81).

Die Frage der weiteren Beschlammung landwirtschaftlicher Nutzflächen oder die Alternative einer Sondermülldeponie beschäftigt derzeit die betroffene Öffentlichkeit und die kommunale Verwaltung. Bei der Errichtung einer Sondermülldeponie, derzeit geplant bei München-Freimann, muß mit Sickerwässern weit über dem WHO-Trinkwassergrenzwert von 10 µg/l gerechnet werden (siehe Absatz Müllverbrennungsanlagen).

Entgegen den oben angeführten Beispielen der erfolgreich praktizierten Abwasserreinigung (Ionenaustauschanlage) stellte - offenbar in Unkenntnis darüber - Oberbürgermeister E. Kiesl am 7. 3. 79 fest: "Bei der Vorherausscheidung der Schwermetalle aus dem Abwasser vor der Klärung,

Stark von diesem Durchschnittswert weichen einzelne Organkonzentrationen von Nutztieren ab. Cd wird selektiv in Leber und Niere gespeichert. Hecht (1978) und Kreuzer (1978) berichten in getrennten Untersuchungen von Schweinenieren-Konzentrationen in der Größenordnung zwischen 400-500 µg/kg und raten von gehäuftem Genuß ab.
Die Cd-Gehalte in Fischen sind direkt abhängig vom Verschmutzungsgrad des Gewässers. Müller und Mitarbeiter (1977) untersuchten Fische im Neckar. In der stark Cd-verschmutzten Neckarmündung maßen sie im Fischmuskel 230 µg/kg, und der durchschnittliche Nierenwert lag bei 4760 µg/kg (!). Verschiedene Meerestiere wie Muscheln, Tintenfische, Krabben usw. weisen ähnlich hohe Konzentrationen auf (Friberg, 1974).

Nach den aufsehenerregenden Berichten der letzten Jahre über die Cd-Konzentrationen in Speisepilzen liegen jetzt eingehende Untersuchungen von Laub (1977) und Lorenz (1978) vor. Im Durchschnitt liegen die Konzentrationen unter 1000 µg/kg, bei Kultur- und Wiesenchampignons (Rubescentes) bei 220 µg/kg. Lediglich die Untergattung Flavescentes (Schaf- und Anischampignon) weist Werte von 3700-4400 µg/kg auf mit Spitzen bis zu 10.000 µg/kg. Der Genuß dieser Sorte sollte, nach Meinung der Autoren, eingeschränkt werden.

Kleinkindernahrung und Muttermilch wurde von Woggon (1976) und Schulte-Löbbert (1978) auf Cd untersucht. Industrielle Fertignahrung schwankte zwischen 10-24 µg/kg. Muttermilch beinhaltete in den ersten Stilltagen bis 35 µg/kg bei einem Mittelwert von 10 µg/kg. Die Belastung des Kleinkindes liegt somit ebensohoch wie beim Erwachsenen, teilweise sogar noch höher.
In Gebieten mit starker industrieller Cd-Emission können in landwirtschaftlichen Produkten Cd-Rückstände nachgewiesen werden, die weit über der Norm liegen. Detmold (1978) berichtet eine häufige Überschreitung des Richtwertes

(Bundesgesundheitsministerium) von 100 µg/kg durch Getreideprodukte. Reiskleber in der Nähe von Nordenham beinhaltete 340 µg/kg. In den schwer Cd-belasteten Böden der Stadt München messen Diez und Rosopulo (1976) im Weizenkorn 1300 µg/kg und in der Kartoffelknolle 540 µg/kg. Ähnlich extrem hohe Werte wurden aus Japan berichtet in Gebieten mit gehäuften Fällen der Itai-Itai-Krankheit. Durch Bewässerung der Reisfelder mit Cd-kontaminiertem Flußwasser ergaben sich Durchschnittswerte im Reis zwischen 330-1100 µg/kg (Tsuchiya, 1976; Nogawa, 1978).

Vom WHO/FAO Expert Committee on Food Additives wurde als wöchentliche maximal tolerierbare orale Cd-Aufnahme 400-500 µg/Person empfohlen (WHO, Ser. 505, 1972). Nimmt man an, daß ein Erwachsener während einer Woche 10 kg Nahrungsmittel zu sich nimmt, sollte der Cd-Gehalt 40-50 µg/kg nicht überschreiten. Demgegenüber sehen die Orientierungswerte des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit für Cd in oder auf Lebensmitteln höhere Grenzkonzentrationen vor, z.B. für Kartoffeln und Obst 80 µg/kg, für Gemüse, Getreide, Zucker, Geflügel- und Schweinefleisch 100 µg/kg, für Rinder- und Schweinelieber 500 bzw. 800 µg/kg und für Rinder- und Schweineniere 1000 bzw. 2000 µg/kg (Bundesgesundheitsblatt 20, 1977).

Das Zustandekommen solcher Richtwerte wird von Brown (1978) äußerst kritisch beurteilt. Statt sich am toxikologischen Aspekt zu orientieren, werden derzeit vom Gesundheitsministerium die Richtwerte so gewählt, daß sie von nicht mehr als 5% aller vorliegenden Proben überschritten werden. Offizielle Begründung: "Es erschien gerechtfertigt, die neuen Richtwerte zunächst an den Gesichtspunkten der ausreichenden Nahrungsmittelversorgung auszurichten" (Bundesgesundheitsblatt 20, 1977).

Inhalierendes Rauchen stellt eine wichtige Quelle für die Cd-Aufnahme dar. Die durchschnittliche Cd-Konzentration für eine Zigarette liegt bei 1,7 µg. Davon lösen sich zwischen 13 und 69% im Gesamtrauch der Zigarette und werden entsprechend über die Lunge aufgenommen. Raucher, die 20 Zigaretten am Tag inhalieren, nehmen schätzungsweise 1,5 µg Cd/Tag über die Lunge auf (IARC, 1976; Oestergaard, 1978; Shuman, 1974).

Trinkwasser

In unbelasteten Gebieten liegt die Cd-Konzentration im Trinkwasser in der Regel unter 1 µg/l (IARC, 1976; Bundesumweltamt, 1977; Klein, 1974). In stark industriell belasteten Räumen besteht die Gefahr der Trinkwasserkontamination. So lagen in der Cd-Problemstadt Stolberg mehrere Cd-Werte für Trinkwasser mit 110-200 µg/l weit über der Norm (Ministerium für Arbeit, 1975). Der internationale und europäische WHO-Standard für Cd im Trinkwasser beträgt 10 µg/l (WHO, Ser. 505, 1972).

Nachtrag:

Entsprechen dem Cadmiumbericht des Umweltbundesamtes (1/81) leiden in der BRD derzeit zwischen 10 000 bis 100 000 Personen über 50 Jahren an Nierenfunktionsstörungen aufgrund der hohen Cd-Belastung in den Nahrungsmitteln. Nach neuesten Schätzungen des Umweltbundesamtes werden in der BRD derzeit ca. 90 t Cadmium an die Luft weitergegeben, 160 t ins Abwasser gespült, weitere 160 t über Haus-, Gewerbe- und Industriemüll abgegeben und 65 t Cadmium gelangen mit Phosphatdünger auf die deutschen Nährböden, (UBA, 1981).

4. Aufnahmeweg des Cadmiums

Im folgenden Abschnitt werden die beiden Begriffe Aufnahme und Resorption unterschiedlich gebraucht. Aufnahme meint den gesamten Eintritt des Cd in den Körper, sei es über die Lunge oder den Verdauungstrakt. Resorption ist international definiert (Task Group Metal Accumulation, 1973) als Eintritt des Metalls in den Körper durch eine Membran. Nur ein geringer Anteil des aufgenommenen Cd wird resorbiert und im Körper abgelagert.
Die Aufnahme des Cd erfolgt beim Menschen in erster Linie über die Lunge und den Magen-Darmkanal, die früher berichtete Resorption über die Haut ist vernachläßigbar gering (Friberg, 1974).

4.1. Die inhalative Cadmium Aufnahme

Gesicherte Daten über die Lungenresorption beim Menschen liegen nicht vor, die meisten Erkenntnisse wurden aus Tierexperimenten gewonnen.
Über die Rauchgewohnheiten und die daraus entstehenden Organkonzentrationen kann die Resorption hochgerechnet werden (Einbrodt, 1976). Neuere Untersuchungen über Cd-Dampf und Cd-Staub ausgesetzte Arbeiter lassen nur bedingte Schlüsse über die tatsächliche Aufnahme zu (Cooper, 1978; Stanescu, 1977; Lauwerys, 1976; Asvadi, 1978; Scott, 1976; Bohs, 1977; Dorn, 1976). Die Task Group on Metal Accumulation (1973) hat für die Resorption wesentliche Kriterien zusammengestellt. Die Schwermetallaufnahme in die Lunge kann in der Form von Partikeln, Gas oder Dampf erfolgen. Von den physikalischen Eigenschaften (Durchmesser, Form, Dichte) der eingeatmeten Cd-Teilchen hängt ab, wie groß

die Deposition ist, d.h. wieviel der inhalierten Menge sich in der Lunge ablagert. Weiteres Kriterium ist die Höhe der Clearance-Rate, d.h. wieviel Cd durch Zilientätigkeit aus dem Lungenbereich heraustransportiert werden kann.

Nach der Ablagerung im Nasen-Rachen-Raum wird das Cd enteral aufgenommen, der in der Lunge verbliebene Anteil wird über die Alveolen zum größten Teil resorbiert. Die Deposition in der Lunge verhält sich umgekehrt zur Partikelgröße des Staubs. Bis zu einem Partikeldurchmesser von 1 µm wird Cd hauptsächlich im alveolären Bereich abgelagert, gröbere Teile bleiben im Nasen-Rachen-Raum, Trachea oder Bronchien liegen. Der aerodynamische Durchmesser ist kaum untersucht und ermöglicht nur schwer eine Abschätzung des deponierten Anteils. Nach Angaben von Dorn (1976), Heindrychs und Lee (zit. nach UBA, 1977) ist bei einer Cd-Partikelgröße von 1-2 µm mit einer Deposition von 20-30% zu rechnen. Friberg und Mitarbeiter (1974) schließen von anderen Untersuchungen auf 10-50%, allerdings bei mittleren Teilchendurchmessern von 0,01-5 µm. Die Deposition von Gasen und Dämpfen hängt in erster Linie von ihrer Wasserlöslichkeit ab. Stark wasserlösliche Gase binden sich in den mukösen Membranen des Nasen-Rachen-Raums oder der Trachea und erreichen nie die Alveolen. Schlechter wasserlösliche Gase erreichen zwar die Alveolen, werden dort aber wenig resorbiert.

Die Clearance des alveolären Cd-Anteils erfolgt:

1. über den ziliaren Transport in den Gastrointestinal-Trakt,
2. über die langfristige Ablagerung im Lungengewebe,
3. über eine Membranpassage in die Lymphe und die Blutbahn.

Das in den Alveolen abgelagerte Cd wird schätzungsweise zwischen 50 und 100% resorbiert. Unter Berücksichtigung

dieser Angaben kommt Nordberg (1976) zu einer Gesamtkörper-Resorption von 5-50% der inhalierten Menge (Partikelgröße von 0,1-10 µm).
Eine Berechnung der Resorption ist mit den Daten von Lewis und Mitarbeitern (nach UBA, 1977) möglich. Untersuchungen an männlichen Verstorbenen zeigten, daß Nichtraucher in Leber, Niere und Lunge zusammengenommen 6,9 mg Cd aufweisen und Raucher mit einem Zigarettenkonsum von 1 Päckchen pro Tag über 40 Jahre 14,3 mg Cd. Ausgehend davon, daß diese drei Organe 45 bis 50% der Gesamtmenge an Cd im Körper enthalten, bedeutet das, daß Raucher ca. 15 mg mehr Cd akkumulieren als Nichtraucher. Daraus läßt sich eine täglich retinierte Menge von 1 µg Cd berechnen, die durch Rauchen aufgenommen wird. Nimmt man an, daß der Zigarettenrauch, der pro Tag inhaliert wird, 3 µg Cd enthält, so beträgt die gesamte Resorption etwa 33% der inhalierten Menge. Bei einer Deposition von 50% des Cd im Zigarettenrauch (1,5 µg) würden 70% der in der Lunge zurückgehaltenen Cd-Menge resorbiert.

4.2. Die enterale Cadmiumaufnahme

Die folgende Tabelle (3) gibt einen Vergleich über die tägliche Cd-Aufnahme durch die Nahrung (IARC, 1976).

Land	µg Cd/Tag
Tschechoslowakei	60
BRD	48
Japan (unbelastete Gebiete)	47 - 59
Rumänien	38 - 64
USA	4 - 92

Nach Untersuchungen von Wosing-Narr und Musche (1977) in Zusammenarbeit mit dem Bundesgesundheitsamt ist in der BRD mit einer durchschnittlichen Cd-Aufnahme von 58 µg/Tag zu rechnen.
An der Gesamt-Cd-Zufuhr durch die Nahrung haben die Lebensmittel pflanzlicher Herkunft einen Anteil von 40%, wovon ein Drittel durch Kartoffeln zugeführt wird. Die tierischen Lebensmittel machen 38% aus. Unter den sonstigen Lebensmitteln sind insbesondere die alkoholischen Getränke mit 20% von Bedeutung; weniger wegen ihres hohen Cd-Gehaltes, als durch den starken Konsum (Wosing-Narr, 1977).
In der WHO/FAO Studie (Ser. 505, 1972) wird eine maximal tolerierbare wöchentliche Cd-Aufnahme von 0,4-0,5 mg vorgeschlagen, d.h. 57-71 µg Cd/Tag. Die in der oberen Tabelle aufgeführten Durchschnittswerte kommen den WHO/FAO-Höchstwerten sehr nahe. In industriell belasteten Gebieten der BRD (z.B. Stollberg) werden diese Werte um das Mehrfache überschritten (Diez, 1976; Detmold, 1978; UBA, 1977). In Japan berichtet Kojima (1977) von 150 µg/Tag Aufnahme in Industriegebieten.
Der Beitrag des Trinkwassers zur Gesamtaufnahme beträgt bei einem täglichen Wasserkonsum von 2 Litern durchschnittlich 2 µg/Tag.
Wie in Kapitel 3 ausgeführt, inhalieren Raucher täglich zwischen 1 und 3 µg Cd.

4.2.1. Cadmium-Resorption im Magen-Darm-Trakt

Bei verschiedenen Tierspezies wurden Resorptionsquoten von etwa 2% gemessen, eine Übertragung auf den Menschen scheint wegen den breiten Variationen nicht angebracht.
Üblicherweise wird die Resorption über langfristige Nahrungs-Bilanz-Studien ermittelt, d.h. Cd-Verzehr und fäkale Ausscheidung oder Cd-Aufnahme und Organkonzentration von Autopsie-Material (Body-Burden) werden in Beziehung gesetzt.

Kjellström und Mitarbeiter (1978 b) bestimmten das Cd im Kot, um auf die tägliche Cd-Aufnahme in Schweden schliessen zu können. Nach einer einmaligen Gabe von Cd wurde der Kot von 80 Freiwilligen (Alter 5 bis 69 Jahre) untersucht. Dabei war die tägliche Cd-Menge im Kot etwa 16 µg bei Nichtrauchern und 19 µg bei Rauchern. 90% der verabreichten Cd-Dosis erschienen nach 4 Tagen im Kot, Unterschiede nach Alter und Kalorienaufnahme waren festzustellen.
Nordberg (1976) zitiert Studien von Rahola, Kitamura und Yamagata, die alle auf eine Cd-Resorption von annähernd 6% hinweisen. Näher definiert heißt das: von 100% oral aufgenommenem Cd sind nach 10 bis 15 Tagen etwa 6% im Körper verblieben. Friberg und Mitarbeiter (1974) weisen auf die Möglichkeit hin, daß unter bestimmten Umständen, wie Kalzium- oder Protein-Mangel die Resorptionsrate auf 10% steigen kann. Vitamin B_6-Mangel führt bei Ratten zu gesteigerter Cd-Aufnahme. Junge Mäuse resorbieren ein mehrfaches an Cd auf als ältere Tiere (Stowe, nach Nordberg, 1976; Kello, 1979).

4.2.2. Cadmium-Übertragung durch die Plazenta

Lauwerys und Mitarbeiter (1978) untersuchten 500 schwangere Frauen in Belgien auf Schwermetallgehalte der Plazenta dem fetalen und mütterlichen Blut. Sie konnten nachweisen, daß Cd, Blei und Quecksilber über das mütterliche Blut in den Feten gelangen. Dabei stellte die Plazenta für Cd eine weitaus stärkere Schranke dar, als für andere Schwermetalle. Mütterliches Blut enthielt im Durchschnitt 1,5 µg Cd/l, fetales Blut 1 µg Cd/l und damit etwa 50% weniger. Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden Werten lag bei + 0,38 und war statistisch signifikant.
Schulte-Löbbert und Mitarbeiter (1978) konnten Cd in Niere und Leber von Foeten und Neugeborenen nachweisen. Die Cd-

Konzentration in den beiden Organen schwankte zwischen 14 und 30 µg/kg, Frischgewicht. Diese Ergebnisse unterstreichen die obere Aussage, daß die Plazenta nur eine bedingte Barriere für Cd darstellt. Durch die relativ hohen Cd-Konzentrationen in industrieller Kinderfertignahrung (10-24 µg/kg) reichert die Niere in den ersten 4-5 Lebensjahren überaus stark Cd an (Abbildung 1). Die Cd-Konzentration in der Erwachsenen-Niere ist etwa um den Faktor 1000 höher als in der Neugeborenen-Niere. Die bisherige Annahme, daß die menschliche Plazenta eine absolute Barriere für Cd darstellt (Friberg, 1974), muß entsprechend den neueren Daten relativiert werden.

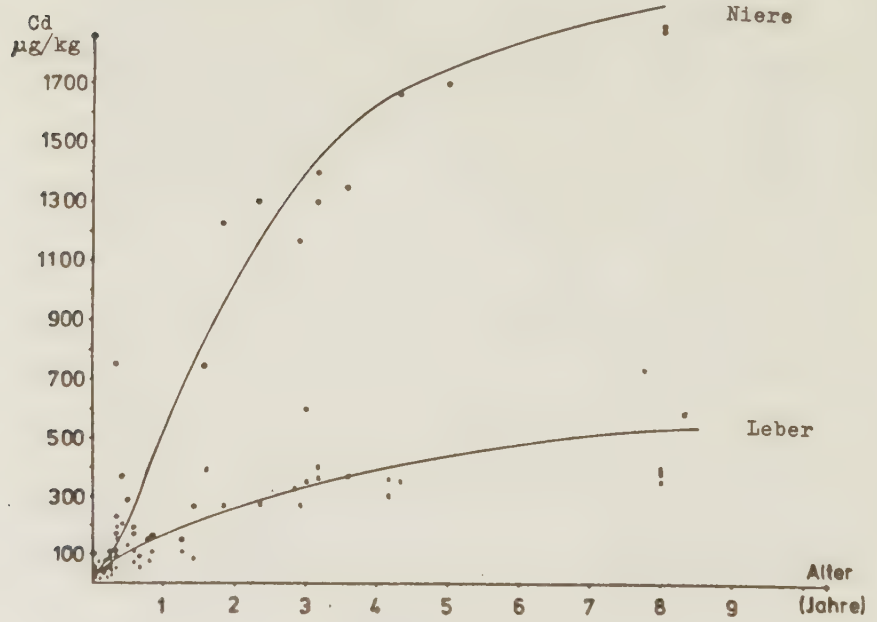

Abb. (1): Die Zunahme des Cd-Gehaltes in der menschlichen Leber und Niere in Abhängigkeit vom Lebensalter (nach Schulte-Löbbert, 1978).

4.2.3. Die Gesamtbelastung durch Cd-Resorption

Aus den oben angeführten Resorptions-Quoten läßt sich die derzeitige Gesamtbelastung der Menschen in der BRD abschätzen. Sartorius und Mitarbeiter (1977) unterschieden in ihrer Tabelle (4) zwischen verschiedenen Belastungszonen.

Tabelle (4) nach Sartorius und Mitarbeiter (1977)
Maximale Cd-Resorption des Menschen in µg/Tag

	ländliche Gebiete	Ballungs-gebiete	Gebiete in Emittentennähe
Luft[1)]	0,010	0,07	0,21
Trinkwasser[2)]	0,7	0,7	0,7
Nahrung[3)]	4,0	4,0	8,8
Zigaretten[4)]	1,4	1,4	1,4
Gesamt	6,1	6,2	11,1

1) 25% Deposition, hiervon 70% Resorption, Inhalation 20 m^3/Tag;

2) 6% Resorption, Aufnahme 2 l/Tag mit 6 µg/Liter;

3) 6% Resorption, Aufnahme 67 µg/Tag, in Emittentennähe das 2,2-fache dieses Wertes bei Aufnahme von Normalrationen;

4) 50% Deposition, hiervon 70% Resorption (20 Zigaretten mit je 0,2 µg Cd im Rauch).

Entsprechend dieser Aufgliederung nimmt der Mensch über die Nahrung und den Zigarettenrauch den größten Teil des

Cd auf. Da jedoch die Luft eine wichtige Überträgerfunktion am Anfang der Kette, Cd im Staub, Boden, Pflanze, Futtermittel, Tier, Nahrung hat, darf die Cd-Luftkonzentration nicht unterschätzt werden.

4.3. Transport und Verteilung

Beim Menschen ist bis jetzt nicht eindeutig geklärt, in welcher Form das Cd von der Lunge und dem Magen-Darm-Trakt in die anderen Organe transportiert wird. Deshalb werden im folgenden Abschnitt die Ergebnisse von Tierversuchen berichtet.

4.3.1. Die Rolle des Metallothioneins (MT) beim Versuchstier.

Aus Tierexperimenten (M. Nordberg, 1978) ließ sich ermitteln, daß sich Cd nach einer Cd-Injektion fast ausschließlich im Plasma befindet und zwar in einer dialysierbaren Form. Etwa 24 Stunden nach der Injektion hat sich das Cd vom Plasma in die roten Blutzellen verlagert. In den Erythrozyten und den Leberzellen erscheint Cd gebunden an ein niedermolekulares (7.000 MG) Protein, wahrscheinlich Metallothionein, das Cd und Zink binden kann. Nach G. Nordberg und Mitarbeitern (1975) spielt das Metallothionein (MT) eine umfassende Rolle im Cd-Metabolismus, sowohl bei der akuten wie auch der chronischen Exposition. In der akuten Situation befindet sich nicht genügend MT im Organismus, so daß Cd ungebunden im Plasma vorliegt und dem MT nur eine geringe Bedeutung für den Transport zukommen kann. Vostral (1976) sieht die Funktion des MT mehr innerhalb der Zelle und nicht als Transportvehikel im gesamten Organismus.
Nach oraler Gabe wird nur ein relativ kleiner Prozentsatz

der Cd-Dosis aufgenommen. Für die enterale Resorption von Schwermetallen hat die MT-Bildung in der Darmschleimhaut große Bedeutung. Altman (1978) verglich die Cd- und Zink-Resorption. Das Ausmaß der Zink-Resorption wurde durch die vom Plasma-Zn induzierte MT-Synthese in der Mukosa gesteuert. Für Cd nahm er einen ähnlichen Mechanismus an. Durch die Bindung des Cd an MT in der Darmschleimhaut wurde die Resorption gemindert und dadurch der Organismus bis zu einem gewissen Grad geschützt. Über die Transportfunktion von MT legte M. Nordberg (1978) ausführliche Untersuchungen vor. Aus Lebern exponierter Versuchstiere konnte sie 3 verschiedene Formen von MT extrahieren mit Molekulargewichten von etwa 5.600, 6.600 und 6.300. Im Blut von Mäusen wies sie im Plasma und in den Erythrozyten MT nach, das als Transportvehikel fungierte. Im weiteren Experiment zeigte sich an MT gebundenes Cd weitaus giftiger, als das vergleichsweise injizierte Cd-Chlorid. Anhand einer autoradiographischen Technik konnte nachgewiesen werden, daß MT-gebundenes Cd von der Niere in einem viel größerem Ausmaß aufgenommen wurde als Cd-Chlorid. Anschließende histologische Untersuchungen zeigten Nierenschäden in Versuchstieren, die großen Dosen von MT ausgesetzt worden waren (Mills, 1979).

Cd-induziertes Metallothionein (MT) spielt nach G. Nordberg (1975) eine paradoxe Rolle in der Pathogenese der Cd-Toxizität. Mäuse werden durch Cd-induziertes MT geschützt vor einer Testikel-Nekrose, aber andererseits steigt die Nierentoxizität um ein mehrfaches an, wenn Cd an MT gebunden vorliegt.
Piscator und Petterson (1977, nach Altmann, 1978) wiesen dem MT eine Transportfunktion zu.
Nach ihren Untersuchungen wird dieses MT in der Leber synthetisiert und im Blut zur Niere transportiert, wo es durch glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption akkumuliert wird.

Die zitierten Ergebnisse lassen sich trotz einiger Widersprüchlichkeit in ein Modell für Transport und Verteilung in der Niere zusammenfassen (M. Nordberg, 1978):
Die Cd-Exposition induziert die Synthese von MT in der Leber, dieses Protein spielt offensichtlich eine Rolle beim Cd-Transport im Blut. Cd zirkuliert im Blut gebunden an MT sowohl in den Erythrozyten als auch im Plasma. MT wird aus dem Plasma gefiltert und in der Niere gespeichert. In der Niere wird kontinuierlich Cd frei aus dem katabolisierten MT. Frei zirkulierendes Cd wird wiederum die Synthese von MT stimulieren. Zudem besteht die Möglichkeit, daß Cd von der Niere reabsorbiertes MT bindet, das später wieder abgebaut wird. Dieser Vorgang wiederholt sich im ständigen Kreislauf und verhindert die Sekretion und Ausscheidung des Cd. In der Niere ist auf diese Weise fortwährend freie Bindungskapazität für Cd vorhanden. Das hat eine kontinuierliche Cd-Akkumulation in der Niere zur Folge. Bei überaus starker Exposition erreicht das Cd in der Niere eine kritische Konzentration, bei der die MT-Bindungskapazität für das renale Cd erschöpft ist und ein tubulärer Nierenschaden auftritt. Cd ist dann in stark erhöhter Konzentration im Urin nachweisbar.

Neben der Transportfunktion sieht Altmann (1978) für das MT eine wichtige Aufgabe in der intrazellulären Bindung von Cd. Demnach wird die Zelle zumindest für eine begrenzte Zeit vor toxischen Effekten geschützt, das Cd aus dem Kreislauf entfernt und seine mögliche Wirkung auf andere Organe eingeschränkt. Auf eine primäre Wirkung innerhalb der Zelle weisen auch Untersuchungen von Vostral (1976) hin. Die Cd-Toxizität auf thiolhaltige Enzyme und den renalen Na-Transport ist demnach in erster Linie abhängig, ob Cd als Ion vorliegt, oder MT gebunden ist.

Nach Webb und Etienne (1977) stellt die MT-Akkumulation in Niere und Leber eine potentielle Gefahr dar, weil bei Leberschädigung Cd-MT freigesetzt werden könnte. An Thionein gebundenes Cd war nach ihren Versuchen an Ratten und Kaninchen 7-8 mal giftiger als ionisches Cd^{++}. Zink-Thionein schützt normalerweise tödliche Cd-Thionein-Dosen.

Sugawara (1974) untersuchte in einer langfristigen Studie die Cd-Verteilung in Ratten. Bei mittlerer oraler Cd-Belastung (10 ppm) fanden sich gleiche Konzentrationen in Niere und Leber. Bei hohen Cd-Gaben (50 ppm) war die Leberkonzentration 4-fach erhöht gegenüber der Niere.
Nach mehrwöchigen Cd-Freßversuchen mit 2 Rattengenerationen legte Pietrzak-Flis (1978) folgende Ergebnisse vor: Blut ist ein schlechter Indikator für die chronische Exposition; die Plazenta stellt eine effektive Barriere dar; die Cd-Gehalte in Leber und Niere sind in etwa proportional der Exposition. Auf den Cd-Metabolismus läßt ein Experiment mit Bäckerhefe von Heldwein (1977) schliessen. Im Gegensatz zu Cobalt setzte die Wirkung von Cd sofort ein. Cd entfaltete schon bei geringster Konzentration im Zellinneren seine toxische Wirkung, etwa durch Inaktivierung von Enzymen. Die Giftwirkung des Cd übertrifft die des Cobalts um etwa das 100-fache. Cd wurde von toter Hefe nicht aufgenommen, vorher aufgenommenes Cd floß nach Zelltod wieder aus. Das giftige Cd wurde also - offenbar als Doppelgänger des essentiellen Zinks - trägervermittelt, aktiv aufgenommen.

Untersuchungen an männlichen Ratten zeigten ebenfalls die toxische Cd-Beeinflussung auf die Enzyme im Zellinneren. Durch eine Reduzierung des Cytochromes P-450 wurde der ganze Leber-Metabolismus inhibiert (Abstracts, 1978; Kingsley, 1979).

4.3.2. Transport und Verteilung beim Menschen

4.3.2.1. Vorgänge in Blut und Urin

Wenig ist bisher bekannt über den Cd-Transport im Blut; Schlüsse lassen sich lediglich ziehen aus den immer genauer werdenden Angaben über die Cd-Konzentration im Blut. Übereinstimmend kommen die neuesten Untersuchungen zu einem mittleren Cd-Wert im Vollblut, beim nicht beruflich belasteten Menschen von unter 10 µg/Liter (Lauwerys, 1976; Einbrodt, 1976; Rosmanith, 1977; Markard, 1977; Dornemann, 1978; Scott, 1976; Glanser, 1976; Ward, 1978; Cernik, 1975).

Markard (1977) legte eine Tabelle vor, welche die Blut-Cd-Konzentrationen ausgewählter Bevölkerungskollektive der BRD wiedergibt. Danach liegt in den sogenannten Cd-Problemstädten wie auch in ländlichen Gebieten die mittlere Cd-Konzentration zwischen 1 und 3 µg/l.
Um Aussagen über die Cd-Verteilung zwischen Plasma und roten Blutzellen machen zu können, untersuchte Szadkowski (nach UBA, 1977) unbelastete und beruflich exponierte Arbeiter. Bei dem exponierten Kollektiv war die Konzentration in den Erythrozyten doppelt so hoch wie im Plasma. Dies entspricht Beobachtungen aus den oben zitierten Tieruntersuchungen, daß bei chronischer Exposition Cd sich in den Blutzellen ansammelt, wo es an Metallothionein und Hämoglobin gebunden wird.
Der Blut-Cd-Spiegel als Indikator für die aktuelle Exposition, die Expositionsdauer bzw. das Alter wurden in den letzten Jahren fortwährend diskutiert. Friberg und Mitarbeiter (1974) halten den Blutspiegel für keinen aussagekräftigen Parameter bezogen auf das einzelne Individuum.

Rosmarith und Mitarbeiter (1977) legten eine umfangreiche Studie vor, in der sie das Cd- und Blei-Verhalten bei unterschiedlich exponierten Kindern untersuchten. In einer

deutschen Industriestadt (NRW) wurden 413 Kinder im Alter von 2-14 Jahren statistisch zufällig ausgesucht. Je nach Wohngebiet waren sie entweder mit Cd- und Zink-Immissionen belastet oder den Bleiabgasen des Verkehrs ausgesetzt. Die bei den Kindern festgestellten mittleren Blut-Cd-Spiegel gaben statistisch signifikant die unterschiedlichen Belastungen wieder; dabei mußte jedoch die gesamte Cd-Zink-Exposition in Betracht gezogen werden. Im Gesamtkollektiv der Kinder lag der mittlere Cd-Blutspiegel bei 1,1 µg/l.

Lauwerys und Mitarbeiter (1976) korrelierten die Cd-Exposition und die Cd-Gesamtkörperbelastung (Body-Burden) mit der Cd-Konzentration im Blut und Urin. Dabei wurde Cd im Vollblut und im Urin von über 100 exponierten Arbeitern und einer Kontrollgruppe untersucht. Die beiden Parameter wurden in Beziehung gesetzt zur Beschäftigungsdauer und zur Intensität der momentanen Cd-Belastung.
In der Kontrollgruppe mit nur geringer Cd-Belastung korrelierte signifikant die Cd-Konzentration im Urin - nicht die im Blut - mit der Expositionsdauer. Bei den stark Cd-belasteten Arbeitern korrelierten sowohl die Cd-Urin- als auch die Blutkonzentration mit der Expositionsstärke, nicht jedoch mit der Dauer.
Aus diesen Ergebnissen schloß Lauwerys, daß das Blut-Cd die aktuelle Belastung widerspiegelt. Cd im Urin gibt demnach die Body-Burden wieder bei geringer Belastung (allgemeine Umwelt) und die aktuelle Cd-Exposition bei starker industrieller Belastung.

Tabelle (5):
Cd-Konzentration in Urin und Blut (nach Lauwerys, 1976)

	n	Cd-U /ug/g Kreatinin (Urin)	Cd-Vollblut /ug/l
Bevölkerungsquerschnitt	20	0,35 ± 0,10	4,10 ± 0,3
Arbeiter (geringe Belastung)	113	1,54 ± 0,09	6,5 ± 0,5
Arbeiter, stark belastet, ohne Nierenschäden	96	16,33 ± 1,71	21,4 ± 1,9
Arbeiter, stark belastet, mit Nierenschäden	25	48,19 ± 8,52	38,8 ± 7,7

Aufgrund der vorgelegten Daten kam Lauwerys zu folgender Modellvorstellung über Transport und Verteilung:

Bei niederer Cd-Belastung (allgemeine Umweltbedingungen) reicht das aufgenommene Cd nicht aus, um alle Bindungsstellen im Körper - insbesondere das induzierte Metallothionein - abzusättigen. Somit steigt die Urinausscheidung nicht proportional an mit dem Expositionsgrad. Unter diesen Umständen ist die Cd-Urinkonzentration prinzipiell im Gleichgewicht mit der Body-Burden. Bei starker Exposition (Cd-Arbeiter, Itai-Itai-Patienten) gibt die Urin-Cd-Konzentration eher das Expositionsausmaß wieder (alle Bindungsstellen sind abgesättigt, Überlaufphänomen). Bei neueingestellten exponierten Arbeitern beobachtet man demnach folgerichtig eine Zeitverschiebung, bis die Cd-Speicher gefüllt sind und die Urin-Konzentration mit der Expositionsstärke korreliert.
In allen Fällen (niedrige und hohe Belastung) scheint das Blut-Cd jedoch die aktuelle Exposition wiederzugeben

(Stanescu, 1977; Scott, 1976; Cernik, 1975; Piscator, 1974 zit. nach Lauwerys, 1976).
Rauchen stellt eine nachweisbare Cd-Belastung für den Organismus dar. Übereinstimmend liegen Ergebnisse aus mehreren Studien vor, die signifikante Erhöhungen im Blutspiegel und in Gewebeproben aufzeigen.
Einbrodt und Rosmanith (1976) fanden hochsignifikante ($p < 0{,}01$) Unterschiede zwischen den Cd-Blutspiegeln von Nichtrauchern (2,2 µg/l) und Zigarettenrauchern (3,3 µg/l). Sie gingen davon aus, daß 20 Zigaretten im Mittel 16 µg Cd im Rauch enthalten. Ähnliche Werte berichten Dornemann (1978), Markard (1977), Cernik (1975), Beevers (1976).
Da Rauchen eine langfristige Exposition darstellt, scheint sich auch eine solche Belastung im Cd-Blutspiegel wiederzufinden. Wegen der starken individuellen Abweichungen vom Mittelwert lassen sich jedoch keine Aussagen über den Blut-Cd-Wert des Einzelnen machen.
Wie im Abschnitt Aufnahme näher ausgeführt, wiesen Lauwerys und Mitarbeiter (1978) auf die signifikanten Unterschiede zwischen mütterlichen und fetalen Cd-Blut-Konzentrationen hin.

Ob der gesamte Cd-Gehalt im Körper (Body-Burden) über den Blutspiegel nachgewiesen werden kann, ist umstritten. Für einen solchen Zusammenhang spräche eine Korrelation zwischen Blutkonzentration, Alter und Expositionsdauer. Die oben zitierten Untersuchungen von Lauwerys (1976) und Rosmanith (1977) sprechen gegen eine solche Abhängigkeit.

4.3.2.2. Vorgänge in Leber und Niere

Im Gegensatz zu den Blut- und Urin-Untersuchungen liegen sehr genaue Ergebnisse über die Konzentrationen in Leber und Niere vor. Bedingt durch die meist hohen Cd-Gehalte in diesen Organen sind Abweichungen, resultierend aus

verschiedener Aufbereitung und Meßmethode, hier relativ gering und daher vernachlässigbar (Vuori, 1979).
Friberg und Mitarbeiter (1974) legten ausführliche Untersuchungen über Organkonzentrationen und direkte Zusammenhänge zu Body-Burden, Alter und Exposition vor. Neuere Literatur bestätigt weitgehend diese Ergebnisse.
Gross und Mitarbeiter (1976) bestimmten die Cd-Konzentrationen in Leber, Niere und Haaren bei 107 Personen aus Cincinnati, USA. Die Gewebsproben stammten aus Autopsiematerial mit einer gestreuten Altersverteilung von der Fetalzeit bis ins hohe Alter. Informationen über die Todesursache und die berufliche Exposition lagen vor.
Die Leber-Konzentrationen nahmen langsam aber stetig zu bis in die letzten Lebensdekaden. Bei Neugeborenen lagen die Leberwerte bei 0,01 µg/g Naßgewicht, bis ins Alter von 65 Jahren stiegen sie an auf 2 µg/g, der Mittelwert insgesamt lag bei 0,88 µg/g. In zirrhotischen oder überfetteten Lebern fanden sich um 50% niedere Cd-Konzentrationen; erklärt wurde dies durch Verdrängung und Vernarbung von Leberparenchym.
Die Nierenrinden-Konzentrationen stiegen bis in die vierte Lebensdekade, hatten Höchstwerte bei 50 Jahren und nahmen dann allmählich wieder ab: Neugeborene 0,05 µg/g; 50-Jährige 40 µg/g; Mittelwert 13,6 µg/g.
In der ersten Lebensdekade lagen die Cd-Haar-Konzentrationen am höchsten (3,3 µg/g) und sanken dann unregelmäßig ab; eine hinreichende Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden, Mittelwerte errechneten sich auf 1,5 µg/g.
Die Korrelation zwischen den Nieren und Leberwerten war relativ hoch, $r = 0,64$, während die Koeffizienten zu den Haaren äußerst unbefriedigend lagen, $r = 0,01$ für die Leber und $r = 0,1$ für die Niere. Aufgrund dieser Studie kann von der Cd-Haar-Konzentration nicht auf Leber- und Nierenwerte geschlossen werden, und somit wäre ein Schluß

auf die Body-Burden, im wahrsten Sinne, an den Haaren herbeigezogen. Die unrepräsentativen Haar-Werte lassen sich nur teilweise erklären durch ein differentes Wachstum in den verschiedensten Entwicklungsschritten und durch die Kontamination der Haare durch Cd in der Außenluft. Sowohl die Leber als auch die Niere korrelierten gut mit anderen Körpergeweben und sind dadurch ein guter Indikator für die Body-Burden. Die Blutwerte waren nicht in der Lage, die Organkonzentrationen widerzuspiegeln ($r < 0{,}10$). Dies soll nicht heißen, daß die Cd-Blut-Konzentration nicht eine zunehmende Außenbelastung aufzeigen könnte.

Syversen und Mitarbeiter (1976) untersuchten ebenfalls die Cd- und Zink-Konzentrationen in der menschlichen Leber und Niere. Sie analysierten Autopsiematerial von 76 Patienten, die an verschiedenen inneren Krankheiten verstorben waren. Keiner der Patienten war stark Cd-exponiert. In Beziehung gesetzt wurden Alter, Geschlecht, Wohngebiet, Rauchgewohnheiten und Krankheitsdiagnose. Zwischen den inneren Erkrankungen und der Cd-Akkumulation gab es keine signifikanten Zusammenhänge. Jedoch die Raucher hatten deutlich erhöhte Nieren-Werte.
Die angegebenen Werte beziehen sich auf Trockengewicht und können mit Hilfe des Faktors 0,2 annähernd auf das vergleichbare Naßgewicht umgerechnet werden (Friberg, 1974).
Wie bei der vorangegangenen Studie stiegen auch hier die Naßgewichte der Leber langsam mit dem Alter an, Mittelwert 1,6 µg/g. In der Nierenrinde lag der Gipfel bei den 50-59 Jährigen (30 µg/g) und der Mittelwert bei 20 µg/g. Die in den vergleichbaren Studien angesprochene Konzentrationsdifferenz zwischen Nierenrinde und Nierenmark bestätigte sich auch hier, und das Verhältnis von 3:2 zeichnete sich ab. Zwischen Land- und Stadtbevölkerung, Büro- und Industrie-Arbeitern gab es kein

signifikantes Verteilungsmuster. Es stellte sich ein möglicher Zusammenhang zwischen einem erhöhten Cd/Zn Verhältnis und coronaren Herzerkrankungen heraus.

Die Leber- und Nieren-Werte zeigten eine signifikante Korrelation ($p < 0{,}025$) zu den Rauchgewohnheiten.

Tabelle (6) nach Syversen und Mitarbeitern (1976):

	Nichtraucher	Raucher (µg/g) Naßgewicht
Leber	1,4	1,9
Nierenrinde	17,8	23,8
Nierenmark	10,6	14,4

Raucher haben nach dieser Studie etwa 33% mehr Cd in der Niere gespeichert.
Lewis und Mitarbeiter (1972, zit. nach Syversen, 1976) kamen auf eine Nierenkonzentration von 13,2 µg/g bei Nichtrauchern und auf 31,1 µg/g bei Rauchern. Im Durchschnitt waren die Raucher um 64% stärker Cd-belastet. Erklärt kann diese Differenz werden durch unterschiedliche Auswahl der Testpersonen und stark abweichendem Zigarettenkonsum der norwegischen von den amerikanischen Rauchern.
Die von Fischer und Weigert (1975) analysierten 125 Autopsie-Proben bestätigen im wesentlichen die oberen Aussagen: Langsamer Anstieg in der Leber, Höchstwerte der Nierenkonzentration um 50 Jahre, keine Cd-Akkumulation im Gehirn.
Durchschnittliche Cd-Konzentrationen:
Leber 1,1 µg/g; Niere 6,3 µg/g; Gehirn 0,036 µg/g;

Der vergleichsweise niedrige Nierenwert hat wenig Aussagekraft, weil keine Angaben gemacht wurden bezüglich Nieren-Rinde oder -Mark und den Rauchgewohnheiten.

Nach den vorgelegten Untersuchungen gibt es innerhalb der Niere ein spezifisches Verteilungsmuster mit einem Konzentrationsabfall von der Rinde zum Mark.
Kinkeldey (1978) wies durch gezielte Stichprobenentnahmen bei 10 verschiedenen Lebern nach, daß ein solches Verteilungsmuster in der menschlichen Leber nicht existiert. Als leicht zugängliches Organ sei die Leber deshalb geeignet zur Überprüfung des schädlichen Einflusses einer chronischen Cd-Exposition. Die Lebermittelwerte lagen bei 1,4 µg/g Naßgewicht.

Syversen (1975) stellte einen Zusammenhang zwischen einem Cd-bindenden Protein und der Leber/Nieren-Verteilung fest. Im Autopsie-Material von 40 Patienten konnte er bei 19 Patienten dieses Protein, vermutlich Metallothionein, isolieren. Die Leber/Nierenwerte für die zweite Gruppe mit nachweisbarem Metallothionein (MT) lagen signifikant höher, als in der Gruppe ohne MT. Alle 40 Patienten waren keiner bekannten Cd-Belastung ausgesetzt. Die jeweils bestimmten Zink-Werte verhielten sich einigermaßen konstant.

In der folgenden Übersicht wurden die Trockengewichtangaben umgerechnet mit dem von Friberg (1974) vorgeschlagenen Faktor 0,2 auf Naßgewicht µg Cd/g Gewebe.

Tabelle (7) nach Syversen (1975):

	Gruppe ohne Metallothionein (MT)	Gruppe mit MT	(µg Cd/g)
Leber	1,3	2,4	
Nierenrinde	16,6	44	
Nierenmark	9,8	29,4	

Entsprechend der Tabelle waren sowohl in Nieren-Rinde, wie auch in dem -Mark deutlich erhöhte Cd-Werte auffindbar, ohne einen begleitenden Zink-Anstieg. Syversen folgert aus diesen Daten, daß es einen Schwellenwert für Cd geben müsse, ab dem MT nachweisbar sei. Ab diesem Schwellenwert bestehe dann ein Zusammenhang zwischen Body-Burden und der MT-Konzentration.

Schulte-Löbbert und Mitarbeiter (1978) analysierten die Organkonzentrationen in Neugeborenen. Die vorgefundenen Mittelwerte lagen etwa um den Faktor 1000 niedriger als beim Erwachsenen: Leber 14-33 µg/kg; Niere 22-23 µg/kg, Naßgewicht. Die Autoren folgerten daraus, daß die Plazenta keine absolute Barriere gegen Cd darstellt.

4.3.2.3. Verteilung in anderen Organen

Über die Cd-Verteilung in den anderen Organen liegt wenig neuere Information vor.
Im Pankreas wurden in der Regel unter 2 µg/g gemessen, lediglich bei exponierten Arbeitern und Itai-Itai-Kranken stiegen die Cd-Konzentrationen bis auf 80 µg/g. Lungenwerte wurden zwischen 0,11 und 0,71 µg/g berichtet, im Knochen lagen die Konzentrationen normalerweise unter 1 µg/g (Friberg, 1974; Oleru, 1976).
Roels und Mitarbeiter (1978) untersuchten die Plazenten von 474 europäischen Frauen. Der Mittelwert lag bei 0,01 µg Cd/g, Naßgewicht. Verglichen mit mütterlichem Blut konzentrierte die Plazenta Cd um das 10-fache, Raucherinnen hatten erhöhte Werte. Bezüglich Wohngebiet, Alter der Mutter und Beruf konnten keine signifikanten Korrelationen beobachtet werden (Buchet, 1978).

Thürauf und Mitarbeiter (1975 b) stellten eine mittlere Plazenta-Konzentration von 0,15 µg/g, Naßgewicht, bei

179 Frauen in der BRD fest. Entsprechend unterschiedliche industrielle Belastung spiegelte sich im Cd-Gehalt der Plazenta wider.

Bei der Analyse von Gehirnsubstanz ließ sich ein Wert von 0,036 µg/g ermitteln, eine Akkumulation im Alter trat nicht auf (Fischer, 1975). In Kinderzähnen fanden Pinchin und Mitarbeiter (1978) mittlere Werte von 0,1-0,4 µg/g. Eine Korrelation zu gestörtem Gehirnstoffwechsel konnte er in diesem Zusammenhang nicht nachweisen.

4.4. Die Ausscheidung von Cadmium

Von dem resorbierten Anteil des Cd wird der größte Teil durch die Faeces und den Urin ausgeschieden, eine untergeordnete Rolle spielt die Ausscheidung über Haare und Schweiß (Kjellström und Nordberg, 1978).

4.4.1. Urin

Inwieweit die Cd-Urinausscheidung korreliert mit dem Alter, der Exposition und der Body-Burden, konnte auch durch neuere Arbeiten nicht eindeutig geklärt werden. Dies mag der Grund dafür sein, daß zunehmend mehr Untersucher dazu übergegangen sind, bestimmte, durch den Urin ausgeschiedene Proteine mit Exposition und Nierenschädigung zu korrelieren. Näheres darüber wird im Abschnitt Wirkung auf die Niere besprochen.

Die Angaben über die Cd-Urinkonzentrationen (Cd-U) werden von den einzelnen Untersuchern in verschiedenen Einheiten gemacht: µg/l, µg/g Kreatinin, µg/Tag, einen Umrechnungsfaktor schlägt Friberg (1974) nicht vor.

Nach den Geigy Tabellen für Normalwerte (I.R. Geigy AG, Documenta Geigy 1960, Seite 497 und 500) läßt sich folgender Umrechnungsfaktor ermitteln: Ausgehend von einer durchschnittlichen Kreatinin Tagesausscheidung beim Erwachsenen von $\bar{x}$ = 2,1 g/d (1,0-3,2 g/d) und einer durchschnittlichen Urintagesmenge beim Erwachsenen von $\bar{x}$ = 1,25 l/d (0,273-2,2 l/d) ergibt sich ein Faktor von 1,68 g/l, d.h. 1 µg/g Kr. ≙ 1,68 µg/l.

Einen Urin-Normalwert von 1-2 µg Cd/Tag gibt Friberg (1974) an. Neuere Daten liegen teils erheblich darüber. Eine Kontrollgruppe unbelasteter Frauen in Japan hatte Urin-Cd-Konzentrationen von 8,1 µg/l (8,8 µg/g Kreatinin) (Kjellström, 1977 b).

Übersichtstabelle (8):
Cd-Urin-Konzentrationen (Cd-U) von unbelasteten Personen in µg/g Kreatinin und µg/l.

Einheit µg/g Kr.	Einheit µg/l	Anzahl der Proben	Autoren
0,35	0,6	20	Lauwerys et al. 1976
4,9	8,2	17	Shiroishi et al. 1977
0,2-0,6	0,34-1,0	132	Elinder et al. 1978
2,4	4	21	Bernard et al. 1976
2,44	4,1	20	Stanescu et al. 1977
0,95-1,73	1,6-2,9	-	Rosmanith et al. 1977
0,6	1	16	Tsuchiya 1976
6,0	10	42	Scott et al. 1976
1,25	2,1	93	Kojima et al. 1977
0,31-1,28	0,53-2,15	748	Tati et al. 1976
max. 1,8	max. 3	-	Berufsgenossenschaften 1976

Orginalwert unterstrichen

Tsuchiya (1976) untersuchte 16 Cd-Arbeiter mit einer Proteinurie. Bei der Mehrzahl der Arbeiter stieg die Cd-Konzentration nach mehrjähriger Beschäftigung an, aber durchaus nicht in allen Fällen. Nach mehr als 10 Jahren Exposition lagen die Werte der Cd-Urinkonzentrationen zwischen 17-49 µg/l. Ein Zusammenhang zwischen Cd-Urinkonzentration und der Proteinurie nach Ende der Exposition konnte nicht klar ermittelt werden. Bei mehreren Arbeitern mit erkennbarem Rückgang der Proteine im Urin, gab es kein eindeutiges Absinken der Cd-Urinkonzentrationen.

Bei einer Gruppe von 27 Kupferschmieden, die im Schnitt 18 Jahre einer Cd-Belastung ausgesetzt waren, konnten Scott und Mitarbeiter (1976) Cd-induzierte Störungen nachweisen. Die Cd-Ausscheidung in Urin stieg auf 37,1 µg/l, während sie in der unbelasteten Referenz-Gruppe bei 10 µg/l lag. Ähnliche Verhältnisse gab es bei den Cd-Blutwerten: 16 µg/l bei den Kupferschmieden und 4 µg/l in der Kontrollgruppe.
Cernik und Sayers (1975) bestätigten diese Messungen.

Eine umfassende epidemiologische Studie in Zusammenarbeit zwischen Japan und Schweden legten Kojima und Mitarbeiter (1977) vor. Sie untersuchten die Cd-Ausscheidung in den Faeces und im Urin und korrelierten diesen Cd-Wert mit der Ausscheidung von $ß_2$-Mikroglobulin und Gesamtprotein im Urin.
In der Studie wurden 156 Bauern aus der seit Jahrzehnten stark Cd-belasteten Kosaka (Akita, Japan) - Region verglichen mit 93 Bauern einer unbelasteten Gegend. Alle waren zwischen 50 und 69 Jahre alt. Die Cd-Aufnahme durch die Nahrung wurde abgeschätzt aus der täglichen Cd-Abgabe durch die Faeces, Body-Burden aus der Cd-Urinkonzentration und die Cd-bedingten Nierenschäden durch Bestimmung von $ß_2$-Mikroglobulin und Gesamtprotein im Harn.

Die durchschnittliche tägliche Cd-Aufnahme im Referenzgebiet lag bei 40 µg, in der belasteten Region bei 140 µg, entsprechend die Cd-Urinkonzentration bei 2 µg/l bzw. 7,5 µg/l. In der Referenzgruppe fand sich eine mittlere $ß_2$-Mikroglobulinkonzentration von 86 µg/l. Ausgehend von diesen Messungen wurde eine tubuläre Proteinurie definiert, als eine $ß_2$-Mikroglobulinkonzentration höher als die Durchschnittsausscheidung plus zwei Standardabweichungen. Nach dieser Definition hatten 3% der Referenzgruppe und 14% der exponierten Gruppe eine tubuläre Proteinurie. Das Gesamtprotein im Harn erwies sich als weniger genauer Indikator für eine Proteinurie. Mit dem Alter und der Expositionsdauer nahm auch die tubuläre Proteinurie zu (siehe Tabelle 9).

Tabelle (9) nach Kojima und Mitarbeiter (1977): Cd-Aufnahme, Ausscheidung und Proteinurie bei Männern und Frauen zwischen 50-69 Jahren.

	Referenzgruppe	exponierte Personen
fäkale Cd-Ausscheidung	41 µg/Tag	139 µg/Tag
Cd-Urin-Ausscheidung	2,1 µg/l	8,1 µg/l
erhöhte $ß_2$-Mikroglobulin-Konzentration (> 700 µg/l Urin)	3,2%	15%
erhöhtes Gesamtprotein (> 190 mg/l Urin)	12 %	28%

Im gleichen Cd-belasteten Gebiet untersuchten Watanabe und Murayama (1974, zit. nach Kojima, 1977) den Urin von Erwachsenen und Schulkindern. Sie fanden hochsignifikante Korrelationen zwischen dem Cd-Gehalt im verzehrten Reis

(330-1100 µg/kg) und der Cd-Konzentration im Urin (7,1-14,2 µg/l). Eine Beziehung zum Alter bestand nicht.
Die Studie von Kojima und Mitarbeitern (1977) hat gegenüber der von Watanabe und Murayama (1974) den Vorzug, daß sie die Cd-Aufnahme nicht nur aus der durchschnittlichen Cd-Reis-Konzentration abschätzt, sondern bei jeder Testperson, durch Bestimmung der fäkalen Cd-Ausscheidung, auf die tatsächliche Cd-Aufnahme schließen läßt. Dadurch werden die Ergebnisse verläßlicher.

Wysowski und Mitarbeiter (1978) fanden bei 250 Personen, die neben einem Cd-Schmelzwerk wohnten, keinen Cd-Anstieg in Urin und Blut.

Bernard und Mitarbeiter (1976) verglichen 17 Cd-exponierte Arbeiter mit einer Kontrollgruppe. Während die Kontrollgruppe Cd-Urin-Werte von 2,4 µg/g Kreatinin aufwies, kletterten sie bei den belasteten Arbeitern nach über 20 Jahren Fabriktätigkeit auf 27,5 µg/g Kreatinin. 90% der Arbeiter mit abweichender Eiweiß-Elektrophorese bezüglich Albumin und $ß_2$-Mikroglobulin, hatten Harnkonzentrationen über 15 µg Cd/g Kreatinin.

Als Indikator für Nierenschäden bei Itai-Itai-Patienten sahen Shiroishi und Mitarbeiter (1977) neben der differenzierten Eiweißbestimmung im Harn auch die Cd-Konzentration im Urin an. Bei der Kontrollgruppe stellten die Autoren Durchschnittswerte von 4,9 µg/g Kreatinin fest, bei den Itai-Itai-Patienten 22,4 µg/g Kreatinin.
Diese Ergebnisse bestätigten Kjellström und Mitarbeiter (1977 b) in einer epidemiologischen Studie an 138 Bauersfrauen in Japan. Die durchschnittliche Cd-Urin-Konzentrationen lagen bei den belasteten Bäuerinnen bei 16,7 µg/g Kreatinin und der unbelasteten Kontrollgruppe bei 8,8 µg/g Kreatinin.

Obwohl sich aus den oberen Ergebnissen eindeutige Schlüsse noch nicht ziehen lassen, unterstützen sie im wesentlichen die von Lauwerys und Mitarbeitern (1976) aufgestellte Hypothese:

1. Bei geringer Cd-Belastung sind im Körper genügend Bindungsstellen (Metallothionein) für das resorbierte Cd vorhanden. Die Cd-Urin-Konzentration gibt somit nicht die momentane Exposition wieder, sondern viel mehr die Body-Burden.

2. Bei starker industrieller Exposition sind nach einer gewissen Latenzzeit alle Cd-Bindungsstellen abgesättigt. Entsprechend dem Überlaufphänomen findet sich dann das resorbierte Cd im Urin wieder und ist somit Indikator für die aktuelle Cd-Belastung.

3. Die Cd-Ausscheidung steigt sprunghaft an, sobald eine Cd-bedingte Nierenschädigung mit Proteinurie einsetzt.

Die berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen (1977) gehen für die BRD von folgenden Werten aus:
Normalwert unbelasteter Personen: <3 µg Cd/l Urin,
tolerierbarer Wert Cd-exponierter Personen: 30 µg Cd/l Urin.
Der tolerierbare Wert liegt dabei äußerst hoch, da solche Cd-Urin-Konzentrationen häufig schon von tubulären Nierenschäden und einer Proteinurie begleitet werden (Tsuchiya, 1976; Kojima und Mitarbeiter, 1977; Bernard und Mitarbeiter, 1976; Shiroishi und Mitarbeiter, 1977; Kjellström und Mitarbeiter, 1977 b).

4.4.2. Faeces

Die fäkale Ausscheidung des Cd kann herangezogen werden, um die Gesamtaufnahme an Cd abzuschätzen. Dabei stellt die mit dem Stuhl ausgeschiedene Cd-Menge hauptsächlich den nicht resorbierten Rest, des mit der Nahrung aufgenommenen Cd dar. Die bei Friberg und Mitarbeitern (1974) aufgeführten Zahlen sprechen für eine tägliche Ausscheidung von 31-57 µg Cd auf diesem Weg. Kjellström und Mitarbeiter (1978 b) untersuchten die Faeces von 80 Freiwilligen und stellten tägliche Cd-Mengen von 16 µg bei Nichtrauchern und 19 µg bei Rauchern fest. 90% einer einmalig gegebenen Cd-Dosis erschienen nach 4 Tagen in den Faeces. Variationen nach Alter und Kalorienaufnahme waren festzustellen.
In Japan gemessene Werte über die tägliche fäkale Ausscheidung lagen entschieden höher, Tati und Mitarbeiter (1976) fanden 41-80 µg Cd/Tag.
Wie schon im Kapitel 'Aufnahme' angesprochen, können solche Messungen als guter Indikator für die tägliche Cd-Aufnahme durch die Nahrung gesehen werden, jedoch nicht als Indikator für die täglich resorbierte Menge Cd. Aus Versuchen mit radioaktivem Cd konnten Rahola und Mitarbeiter (1971, zit. nach Friberg, 1974) nachweisen, daß nur etwa 0,1% des resorbierten Cd über die Faeces abgegeben werden.

4.4.3. Haare

Einen weiteren Ausscheidungsweg stellen die Haare dar, wobei diese vor allem interessant wären, als leicht zugänglicher und meßbarer Indikator für Body-Burden und Exposition. Erschwert werden solche Messungen durch die äußerliche Cd-Kontamination der Haare durch Stäube und Metalle z.B. von Haarwässern und Sprays. Selbst durch intensive Haarwaschversuche gelang es nicht, das äußerliche Cd abzulösen, um nur das endogene Cd messen zu können. In der

von Friberg und Mitarbeitern (1974) vorgelegten Tabelle über die Haar-Normalkonzentrationen werden Werte von 0,44-3,5 µg/g angegeben.

Rosmanith und Mitarbeiter (1975, 1977) untersuchten 413 Kinder in einer deutschen Industriestadt. Die mittleren Haar-Cd-Konzentrationen der 2-14 Jährigen lagen dabei um 0,6 ± 0,55 µg/g. Bei gemischter Blei- und Cd-Belastung reflektierte die Haarkonzentration die vorhandene Cd-Belastung.

Nach einer Studie von Oleru (1976) an 50 Autopsie-Proben lag die mittlere Haarkonzentration bei 1,6 µg Cd/g Naßgewicht. Die Korrelation zwischen Niere-Haare lag mit $r = 0,52$ relativ hoch und spräche für einen Zusammenhang zur Body-Burden.

In ihrer epidemiologischen Untersuchung fanden Watanabe und Murayama (1974, zit. nach Kojima, 1977) keinen Zusammenhang zwischen der Cd-Belastung durch Reis und dem Haar-Cd-Gehalt.

Baker und Mitarbeiter (1977) konnten in einer groß angelegten Studie bei 1774 Kindern, die in der Nähe eines Zink-Schmelzwerkes lebten, erhöhte Cd-Konzentrationen in den Haaren nachweisen. Die Cd-Blutwerte waren dabei ebenfalls erhöht.

Brancato und Mitarbeiter (1976) untersuchten Ratten zur weiteren Abklärung der Cd-Haarausscheidung. Nach 4 Wochen starker oraler Cd-Belastung konnten im Haar 112 µg/g, in der Leber 34 µg/g und 19 µg/g in der Niere gemessen werden; die Werte korrelierten gut untereinander. Trotz weiterer Cd-Gabe pegelten sich sämtliche drei Organkonzentrationen in der 9. Woche auf wesentlich niedrigere Steady-State-Werte ein. Bei geringerer Cd-Gabe lagen alle drei Organkonzentrationen entsprechend niedriger.

Während bei Tierversuchen eindeutige Zusammenhänge zwischen Cd-Belastung und Haarkonzentration gezeigt werden können, sind beim Menschen die bisherigen Arbeiten nicht hinreichend für klare Aussagen über Korrelationen zu Body-Burden oder aktueller Exposition.

4.5. Korrelationen zwischen den Cadmium-Konzentrationen in Blut, Urin und Organen.

Für die Arbeitsmedizin und zu epidemiologischen Untersuchungen ist es von größter Bedeutung, einen gut zugänglichen Indikator für Body-Burden, Exposition und Organkonzentration zu haben. Blut und Urin kommen beide dafür in Betracht. Zusammengefaßt zeigen jedoch alle Untersuchungen, daß die Aussagekraft von Blut und Urin nur sehr bedingt ist und auf den Einzelfall nicht angewendet werden kann.
Die vorgelegten Untersuchungen sprechen im Gruppen-Durchschnitt ausnahmslos für einen Cd-Anstieg im Blut bei exponierten Arbeitern (Lauwerys und Mitarbeiter, 1976; Stanescu, 1977; Scott, 1976) und Itai-Itai-Patienten (Kjellström und Mitarbeiter, 1977 b); selbst bei Kindern in einer Cd-belasteten Stadt gab es erkennbare Anstiege im Blut (Rosmanith und Mitarbeiter, 1977).
Cd-Blutwerte in der Studie von Lauwerys und Mitarbeitern (1976) zeigen, daß bei einigen Arbeitern niedrige Blutkonzentrationen keine hohen Nierenkonzentrationen ausschließen und andererseits hohe Cd-Konzentrationen nicht notwendigerweise auf Nierenschäden schließen lassen. Aus der Cd-Blutkonzentration kann daher im Einzelfall nicht auf die Expositionsdauer und somit auch nicht auf die Body-Burden geschlossen werden (Nordberg, 1976).
Im Gruppenmittel korreliert die Cd-Blutkonzentration mit der aktuellen Exposition. Tierexperimente unterstreichen

diese Ergebnisse. Bei Rauchern liegen die Cd-Blutkonzentrationen im Durchschnitt signifikant höher als bei Nichtrauchern (Einbrodt und Rosmanith, 1976).

Die Cd-Urinwerte lassen bei Personen ohne Nierenschaden einen Schluß zu auf die Body-Burden (Lauwerys, 1976; Nomiyama, 1976; Friberg, 1974). Aus der Tabelle für die Normalwerte von Cd im Urin sind jedoch die breiten individuellen Schwankungen abzulesen, und somit die Schwierigkeit, Aussagen über die Body-Burden des einzelnen zu machen.
Bei hoher Cd-Belastung ist der Cd-Wert im Urin neben der Cd-Blutkonzentration ein zusätzlicher Indikator für die Expositionsstärke.
Bei einer Proteinurie nimmt die Cd-Urinkonzentration zu (Tsuchiya, 1976).
Näheres über die Proteinurie bei tubulären Nierenschäden ist aus dem Tierexperiment bekannt: Das Verhältnis zwischen Proteinurie und Cd-Urinausscheidung zeigt bei sprunghaft gestiegener Cd-Konzentration an, in welchem Funktionszustand sich die Niere befindet (Nomiyama, 1976).

Die Haare als Indikator für die Body-Burden können nur im Zusammenhang mit anderem Material verwendet werden, zu widersprüchlich sind die bisherigen Aussagen.
Oleru (1976) nennt eine Korrelation, Haare - Niere von $r = 0{,}52$.
Bei durchschnittlicher Cd-Belastung zeigt sich unter den Organkonzentrationen die ausgeprägteste Korrelation zwischen Leber und Niere, ebenfalls hoch korrelieren Niere und Cd-Urinkonzentration.

4.6. Beeinflussung des Cd-Metabolismus durch Nahrungskomponenten und Chemikalien

Auf die Steigerung der Resorptionsrate von 5% auf etwa 10% bei Calcium- und Protein-Vitamin B6-Mangel wurde schon hingewiesen im Absatz 'enterale Resorption'.
Fast ausschließlich in Tierversuchen wurden die Cd-Stoffwechselbeeinflussungen getestet; eine Übersicht geben Nordberg (1976) und Friberg und Mitarbeiter (1974):

Die protektive Funktion von Selen konnte mehrfach nachgewiesen werden. Selengaben verhinderten Testikel- und Ovarien-Nekrosen, teratogene Effekte und einen Blutdruckanstieg. Jedoch trug Selen in manchen Fällen dazu bei, daß die Cd-Konzentration in den Organen anstieg.

Zink ist ein essentielles Metall für Tier und Mensch. Die enge chemische Verwandtschaft von Zink und Cd erklärt verschiedene antagonistische und synergistische Wirkungen dieser beiden Metalle im Körper. Der protektive Effekt des Zinks läßt sich erklären durch eine Induktion der Synthese von einem dem Metallothionein ähnlichen Protein. Cd und Zink werden normalerweise von Metallothionein in einen equimolaren Verhältnis gebunden. Bei gleichzeitiger Gabe von Zink und Cd konnte eine Testikel-Nekrose ganz verhindert werden. Dies geschieht vermutlich durch eine kompetitive Hemmung des Cd am Wirkungsort. Cd beeinträchtigt die Aktivität verschiedenster Zink-abhängiger Enzyme. Ein GOT-Anstieg (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) konnte durch Zinkgabe verhindert werden.

Early und Schnell (1978) wiesen an Ratten nach, daß Cd-acetat die Dauer einer Hexobarbital-Narkose stark verlängert durch Inhibition des mikrosomalen Abbaus des Arzneistoffes in der Leber. Durch eine Vorbehandlung mit

Zinkacetat konnte diese Cd-Beeinflussung verhindert werden.

Die mißbildende Wirkung von Cd-Ionen auf Hühner-Embryos wurde durch eine Vorabgabe von 67,3 µg Zink-Ionen pro Embryo ganz verhindert (Ribas, 1977).
Über die Rolle der verschiedenen Komplexbildner auf die Cd-Aufnahme und Ausscheidung geben Friberg und Mitarbeiter (1974) eine Übersicht. Die protektive und toxische Wirkung dieser Stoffe liegt meist sehr nahe beisammen und ist stark abhängig von der Verabreichungsart.
BAL (2,3-Dimercaptopropanol) konnte bei Kaninchen die Letalitätsrate nach einer Cd-Injektion senken, doch zugleich wurde die Nieren-Cd-Konzentration gesteigert.
Die bekannten Komplexbildner EDTA (Äthylendiamintetraessigsäure) und NTA (Nitrolotriessigsäure) steigerten bei Kaninchen die Cd-Ausscheidung um das 1000-fache, andererseits wurden die Organkonzentrationen dadurch nicht erniedrigt.
EDTA und NTA kommen als Komponenten auch in Waschmitteln vor und beeinflussen evtl. auf diesem Weg die Cd-Aufnahme beim Menschen. Nach NTA-Verabreichungen wurden widersprüchlich erhöhte und erniedrigte Organkonzentrationen beschrieben (Friberg und Mitarbeiter, 1974).
DTPA (Diäthylentriamin-penta-essigsäure) als Prophylaxe senkte die Cd-Aufnahme in den Nieren (May, 1979).

Jones und Mitarbeiter (1978) untersuchten neuere Komplexbildner als Antidot bei akuter Cd-Vergiftung. Bei jungen Mäusen ging die Letalitätsrate signifikant zurück durch nachträgliche Gabe von folgenden Komplexbildnern:
DMPS (2,3-Dimercaptopropan-sulfonat), DMSA (2,3-Dimercaptobernsteinsäure), NAPA (N-Acetyl d, 1 penicillamin).

Schubert und Mitarbeiter (1978) konnten die gegenseitige Beeinflussung von Cd, Blei und Quecksilber in Bezug auf ihre Toxizität nachweisen.

Gabor und Papilian (1976) untersuchten die Rolle der Thioaminsäure bei experimenteller Hodenschädigung durch Cd. Die Verabreichung der α-Thioaminsäure, Cystein, in der täglichen Nahrung bei Ratten schützte vor den $CdCl_2$-bedingten Hodenschäden. Gleichzeitig gegebene Antithioaminsäure (DL-Ethionin) verstärkte die Cd-Schädigung.

Die gegenseitige Beeinflussung von Calcium und Cd wurde von Hamilton und Smith (1978) nachgewiesen mit in vitro Versuchen an Ratten-Duodenum. Dabei inhibierte Cd die sogenannte zweite Phase der Calciumaufnahme, die gesteuert wird durch Vitamin D (1,25 Hydroxy-Cholecalciferol). Das Cd erwies sich als nicht-kompetitiver Inhibitor. Anhand von Fütterungsversuchen mit erniedrigter Calcium-Diät konnte nachgewiesen werden, daß radioaktives Cd nicht vermehrt resorbiert wurde. Die Gabe zu niedriger Calcium-Mengen beeinflußte jedoch die Organverteilung des resorbierten Cd. Das Cd blieb länger im Dünndarm und in der Niere gespeichert.

4.7. Gesamtkörperbelastung - Body-Burden

Aus der Cd-Verteilung in den einzelnen Organen und der abschätzbaren Cd-Aufnahme im Laufe des Lebens errechneten Kjellström und Nordberg (1978) sowie Friberg und Mitarbeiter (1974) die Gesamtmenge von Cd im menschlichen Körper.
Bei ihren Berechnungen gingen sie jeweils von einem 70 kg schweren "Standard-Mann" (Niere 300 g, Leber 700 g) aus ohne bekannte Cd-Belastung. In Europa und den USA liegt demnach die Cd-Body-Burden zwischen 5-30 mg und in Japan bei 80 mg.
Von dem gesamten Cd befinden sich etwa 50% in Leber und Niere, in der Niere allein etwa ein Drittel.

Bei Nichtrauchern errechneten sie 6,6 mg in den Organen Niere, Leber und Lunge, während der Vergleichswert bei Rauchern etwa 15,8 mg betrug. Die oberen Durchschnittswerte verschieben sich bei stark Cd-exponierten Arbeitern; die Leberkonzentration ist gegenüber der Niere erhöht und die Autoren vermuten, daß sich in Leber und Niere 75% des gesamten Cd befinden. Aus Autopsie-Proben dieser Arbeiter ließen sich Gesamtkörpermengen von 70 bis 1200 mg Cd errechnen.

4.8. Theoretisches Modell der Aufnahme- und Verteilungsmechanismen

Aus den bisher vorgelegten empirischen Studien ergibt sich, daß sich Cd in bestimmten Körperkompartimenten anreichert. Altersabhängig entstehen charakteristische Akkumulationskurven z.B. für Niere und Leber. Starke Exposition zieht ein entsprechendes Verteilungsmuster in Urin und Blut nach sich.

Bisher stehen noch nicht genügend abgesicherte Daten zur Verfügung, um die empirisch erhaltenen Kurvenverläufe entgültig zu erklären.

Das Modell geht deshalb von einigen Voraussetzungen aus, die erst noch empirisch untermauert werden müssen.

Friberg und Mitarbeiter (1974) erklären den Altersgipfel in der Nierenrinde durch folgende Einflußgrößen: In älteren Jahren Abnahme des Nierengewichts auf unter 300 g, geringere Nahrungsaufnahme mit zunehmendem Alter, höhere Ausscheidungsquote.

Aufgrund dieser Überlegungen ermittelten die Autoren eine tägliche Cd-Ausscheidung von 0,004 bis 0,015% der Body-Burden, entsprechend einer biologischen Halbwertszeit zwischen 10 und 30 Jahren für den gesamten Körper.

Ein neues umfassenderes Modell für den Cd-Metabolismus im Menschen legten Kjellström und Nordberg (1978) vor. In einem Acht-Kompartimente-System arbeiteten sie mit Exponential-Funktionen erster Ordnung. Die 21 Verteilungs-Koeffizienten wurden errechnet aufgrund von empirischen Konzentrationen in Niere, Leber, Urin, Blut und weiteren Geweben von schwedischen Probanten. Diese Personen wurden differenziert nach unterschiedlichen Rauchgewohnheiten und verschieden starker Cd-Exposition. Angewandt auf japanische Arbeiter konnte das Modell gute Voraussagen machen über die tatsächlich gefundenen Organkonzentrationen.

Folgende Annahmen lagen dem Modell zugrunde:
Ausgehend von einer Blutkonzentration von 0,6 µg/l befindet sich 0,06% des Body-Burden im gesamten Blut. Die Cd-Ausscheidung über den Urin beträgt 0,007% des Body-Burden und 0,009% über die Faeces (Elinder, 1978).
Bei einer täglichen Aufnahme von 16 µg Cd über die Nahrung und einer Resorptionsrate von 5% liegt die Body-Burden eines Nichtrauchers bei etwa 5 mg. Die Cd-Halbwertszeit in der Leber variiert zwischen 4 und 19 Jahren, die der Niere zwischen 6 und 38 Jahren.

Die auf diese Weise kalkulierten Kurven decken sich befriedigend genau mit den empirisch vorgefundenen Organkonzentrationen der schwedischen Probanten und erklären auch die vorstehend aufgeführten Ergebnisse anderer Untersucher.

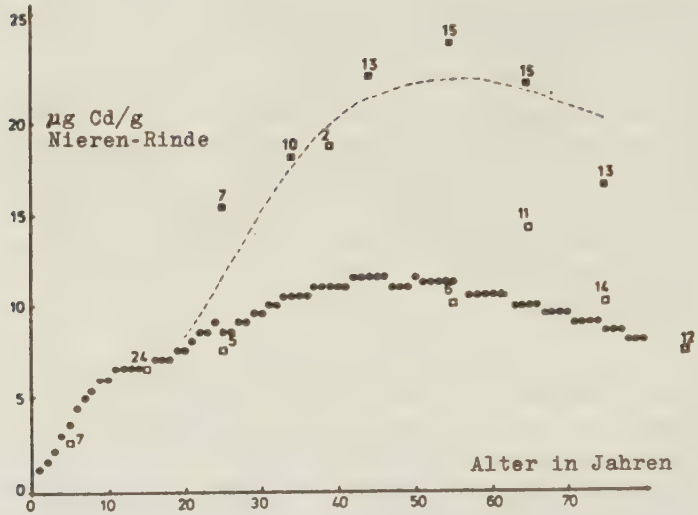

Abb. (2): Hochgerechnete und empirische Cd-Konzentrationen in der Nierenrinde (Schweden).
Ausgefüllte Kreise: hochgerechnete Konzentrationen bei Nichtrauchern.
Nichtgefüllte Quadrate: empirische Konzentrationen mit Nummer der beobachteten Person.
Ausgefüllte Quadrate und gestrichelte Kurve: entsprechende Konzentrationen für Raucher (20 Zigaretten/Tag) (nach Kjellström u. Nordberg, 1978).

Die Abbildungen (2) - (5) erfassen gut die von Lauwerys und Mitarbeitern (1976) empirisch gewonnenen Daten über exponierte Arbeiter. Demnach ist die Cd-Blutkonzentration ein Indikator für die momentane Exposition und die Cd-Urinkonzentration spiegelt entsprechend die Body-Burden von Personen ohne Nierenschäden wider.
Nomiyama (1976) bestätigt diese Aussage durch Kaninchen-Experimente.

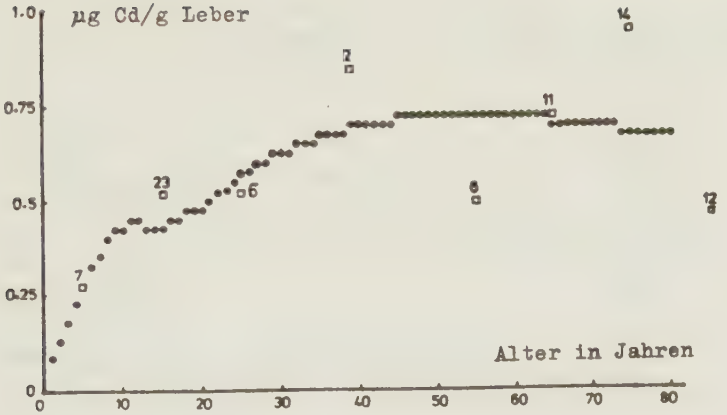

Abb. (3): Hochgerechnete und empirische Cd-Konzentrationen in der Leber (Schweden).
Symbole gelten entsprechend der Abb. (2).
(nach Kjellström u. Nordberg, 1978).

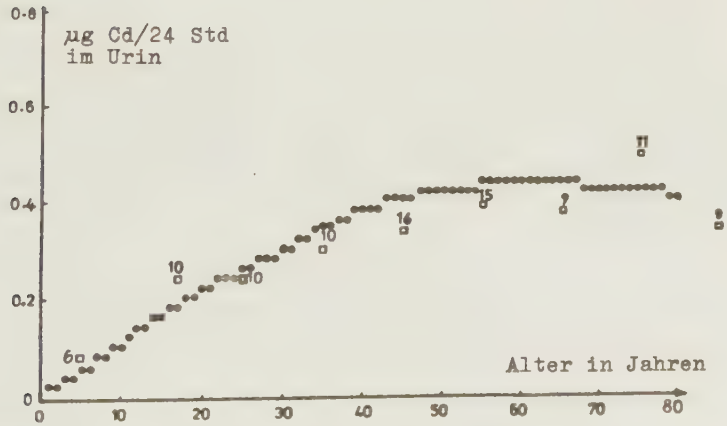

Abb. (4): Hochgerechnete und empirische Cd-Konzentrationen im Urin (Schweden).
Symbole gelten entsprechend der Abb. (2).
(nach Kjellström u. Nordberg, 1978).

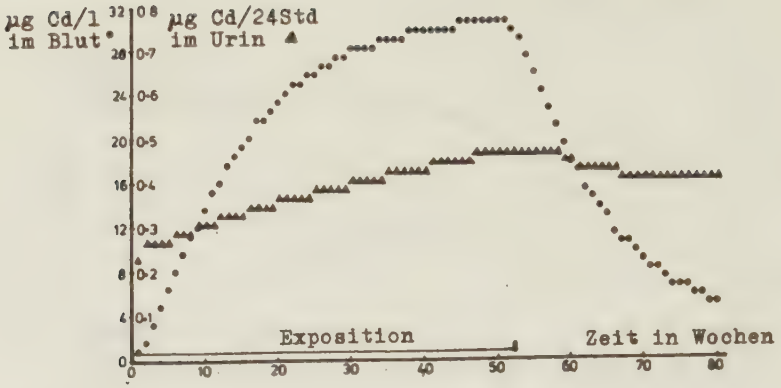

Abb. (5): Hochgerechnete Cd-Konzentration in Blut und Urin von neu angestellten Arbeitern in einer Batterie-Fabrik mit einer Expositionszeit von 1 Jahr (Alter der Arbeiter 30 Jahre). Das erste Auftreten der Symbole (● , ▲) zeigt die Werte vor der Exposition an (nach Kjellström u. Nordberg, 1978).

Mit Hilfe dieses Modells errechneten Kjellström und Nordberg (1978) die tägliche Cd-Aufnahme, die nötig ist, um eine kritische Konzentration in der Nierenrinde (200 µg Cd/g) zu erreichen. Europäer müßten demnach täglich 440 µg Cd über die Nahrung aufnehmen und Japaner etwa 325 µg.

4.9. Metallothionein im Cadmium-Stoffwechsel

In der Forschung über den Cd-Metabolismus und die Cd-Toxizität kam dem Metallothionein (MT) in den letzten Jahren eine immer größere Bedeutung zu (Altmann, 1978; Bremner, 1978).
Als Metallothionein wird ein Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 10.000 bezeichnet, das hohe Anteile an Cd, Zink und Schwefel aufweist. Frei von Metall benannte man dieses Protein Thionein. Bei aus der Leber gewonnenem MT lag der Zinkanteil bei 90%. Entsprechend dem Ablagerungsort in Niere oder Leber und dem Verhältnis Cd zu Zink (50:1, 1:1) sind verschiedene MT-Formen bekannt. Kleine Gaben von Cd bewirken in der Regel eine Induktion der MT-Synthese. Unterschiedlich in den einzelnen Organen ist an MT gebundenes Cd weniger toxisch (Testikel) oder seine schädigende Wirkung wird verstärkt (z.B. Mäuse-Niere). Durch MT wird auch das Cd-Verteilungsmuster zwischen Leber und Niere verschoben (Friberg, 1974).

Vostral (1976) injizierte Versuchstieren Cd-MT und fand eine 100-fach stärkere Anreicherung in der Niere gegenüber der Leber. Im Urin befand sich anschließend kein organisches Cd, aber 20 bis 50% der verabreichten Cd-MT Menge erschienen hinterher im Harn. Die komplette Ultrafiltrierbarkeit des MT weist darauf hin, daß dieses niedermolekulare Protein eine höchst bedeutende Rolle in der Akkumulation und Speicherung von Cd in der Nierenrinde spielt. Aus der Schnelligkeit mit der Cd-MT aus dem Blutkreislauf verschwindet, schloß der Autor, daß die Funktionen des MT weniger im Transport liegen, sondern innerhalb der Zelle zu suchen sind.

Nordberg M. (1978) beschäftigte sich speziell mit dem Zusammenwirken von MT und Cd. Bei Experimenten mit Mäusen stellte die Autorin fest, daß an MT gebundenes Cd weitaus giftiger war als Cd-Chlorid. Durch radioaktive Markierung des an MT gebundenen Cd konnte die Autorin eine verstärkte Aufnahme in die Niere nachweisen. MT zeigte sich dabei als Transport-carrier. Auf eine gesteigerte Nephrotoxizität von an MT gebundenem Cd weisen die Mäuse-Experimente von Nordberg G. (1975) hin und die Versuche mit Kaninchen von Webb und Etienne (1976).

Auf zelluläre Vorgänge und Bildung eines MT ähnlichen Proteins lassen Experimente von Chin und Mitarbeitern schließen. Sie setzten Mikroplasmodien (P. polycephalum) einer, unter dem Schwellenwert liegenden, kleinen Menge von Cd-Ionen aus, die noch keine Mitose-Verlangsamung erkennen ließ. Dies bewirkte eine viel höhere Resistenz gegenüber dem nachfolgenden hochdosierten Cd.

Syversen (1975) untersuchte 40 Autopsie-Proben von Niere und Leber und fand bei 19 Patienten ein Cd-bindendes Protein (10.000 bis 12.000 MG). Der mittlere Cd-Gehalt der Niere war in dieser Gruppe erhöht. Der Autor schloß daraus, daß es einen Cd-Schwellenwert gibt, ab dem MT nachzuweisen ist. Nach Syversen ist das MT ein Ergebnis der de novo Protein-Synthese nach einer Cd-Exposition. Der nachweisbare Anteil von MT steigt somit mit der Cd-Body-Burden an. MT ist das biologische Korrelat zu der Cd-Akkumulation. Es besitzt eine hohe Affinität gegenüber Cd und schützt möglicherweise andere lebenswichtigen Proteine vor Cd. Zink mindert ebenfalls die Cd-Toxizität und ist in der Lage, eine MT-Synthese zu induzieren. Die MT-Menge im Körper ist demnach abhängig vom Cd-Spiegel und vom Cd/Zink Verhältnis. In der Frage der Umweltbelastung und der Humantoxizität interessiert nicht nur die Konzentra-

tionshöhe des Cd sondern in erster Linie der Krankheitswert. Deshalb sollte neben der Cd-Konzentration auch die biologische Reaktion, also der MT-Spiegel in Blut und Organen bestimmt werden (Syversen, 1975).

Altmann (1978) bewertete in seiner Übersichtsarbeit die toxikologische Bedeutung der Metallothioneine. Nach seinen Ergebnissen kann MT in der Darmschleimhaut synthetisiert werden. Dort besitzt MT möglicherweise einen entscheidenden Einfluß auf die Regulierung der Resorption von Schwermetallen.

4.10. Zusammenfassung

Das bisher Gesagte über den Aufnahmeweg des Cd sei schematisch wiedergegeben in einem modifizierten Übersichtsbild nach Thürauf (1975 a), Abb. (6).

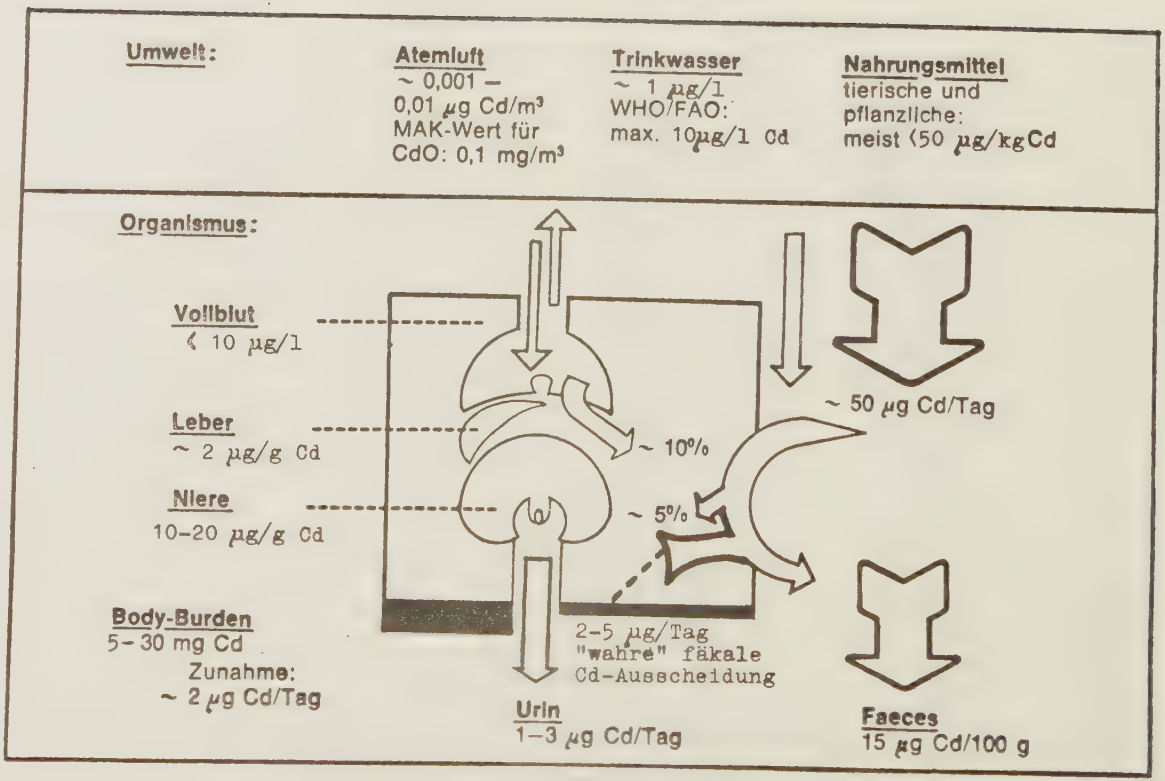

Abb. (6): Cd-Bilanz einer erwachsenen Normalperson in der BRD (nach Thürauf, 1975 a).

5. Einzelwirkungen von Cadmium

Bei der toxischen Wirkung des Cd ist prinzipiell zu unterscheiden zwischen der akuten beruflichen und akuten akzidentellen (z.B. bei Suicid), sowie der chronisch beruflichen und chronisch ökologischen Intoxikation. Neben der Frage der chronischen oder akuten Aufnahme von Cd ist die Eintrittspforte in den Körper von wesentlicher Bedeutung für das Erscheinungsbild. Bei der inhalativen Aufnahme spielt die chemische Form der Cd-Verbindung eine Rolle. Bei der akuten und auch der chronischen Cd-Vergiftung am Arbeitsplatz handelt es sich meist um eine inhalative Cd-Belastung in Staub- oder Dampfform. Die außerberufliche Vergiftung (long-term, low-level) kommt dagegen im wesentlichen durch vermehrte Cd-Aufnahme mit der Nahrung über den Magen-Darm-Trakt und über inhalatives Rauchen zustande (Friberg, 1974; Buell, 1975; UBA, 1977).

5.1. Die akute inhalative Cadmium-Vergiftung

Durch gezielte arbeitshygienische Maßnahmen ist die akute berufliche Cd-Vergiftung selten geworden, entsprechend liegt kaum Literatur über neuere Vergiftungsfälle vor. Am Arbeitsplatz hat sich insbesondere thermisch oder im Lichtbogen erzeugter Cd-Rauch, wie er bei Schweißarbeiten auftreten kann, als hochtoxisch erwiesen. In leichteren Fällen kann die Erkrankung unter dem Bilde des Metalldampffiebers (Schweißausbruch, Frösteln, Pulsbeschleunigung) verlaufen (Berufsgenossenschaftliche Grundsätze, 1977). Gewöhnlich tritt dann in wenigen Tagen Besserung ein. In schweren Fällen stehen entsprechend dem Einwirkungsort Reizerscheinungen von seiten der Atemwege und der Lunge im Vordergrund. Als typisch gilt eine Latenz

von einigen Stunden (bis 24 Std.) zwischen der Cd-Inhalation und dem Auftreten von Reizerscheinungen der Atemwege und des Nasen-Rachen-Raumes. Dies kann dazu führen, daß es zu einer letalen Aufnahme ohne Voranzeichen kommt. Die Krankheitserscheinungen entsprechen zum Teil einer Tracheitis, Bronchitis oder Bronchopneumonie, aber auch toxische Allgemeinerscheinungen wie Durstgefühl, Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwäche, Schwindel, Fieber, schwere Brustschmerzen und Kurzatmigkeit schließen sich an.
Buell (1975) berichtet von 75 Fällen einer akuten beruflichen Cd-Vergiftung, 10 davon mit tödlichem Ausgang. Die Arbeiter waren dabei folgenden Arbeitsgängen ausgesetzt: Cd-Schmelzen, Gießen, Walzen, Schweißen und Löten. Während der größte Teil der Vergiftungen durch Cd-Rauch verursacht war, konnte bei zwei Fällen Cd-Staub als Grund angenommen werden. Der Tod trat jeweils durch ein schweres akutes Lungenödem ein.
Symptome von seiten des Magen-Darm-Kanals können - möglicherweise durch Verschlucken - auch bei der inhalativen Cd-Aufnahme hinzutreten. Sie äußern sich in Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen (Cumbrowski und Raffke, 1975; Nordberg, 1976; Friberg, 1974; UBA, 1977).
Cd-Rauch ist äußerst giftig und sogar bei einer relativ niedrigen Temperatur von 157°C können sich beachtliche Cd-Mengen bilden und Konzentrationen von 0,1 mg/m^3 überschreiten. Bei seinem Schmelzpunkt (321°C) steigen die Cd-Raum-Konzentrationen auf 560 mg/m^3 (Buell, 1975).
Asvadi und Hayes (1978) konnten nachweisen, daß sich bei einmaliger Inhalation von Cd-Chlorid-Aerosol eine akute Lungenentzündung bilden kann. Mit einem Gipfel am vierten Tag zeigte sich eine deutliche Zunahme an Lymphozyten und alveolären Makrophagen.
Die kritische Dosis von Cd in der Raumluft ist das Produkt von Konzentration und Zeit (cumulative total, ct).

Bei tödlichen Vergiftungen durch Cd-Oxid-Rauch wurden retrospektiv 2580 mg • min/m^3 errechnet (BOHS, 1977). Nach Kalkulationen von Friberg und Mitarbeitern (1974) liegt die letale Konzentration bei einem leichte Arbeit verrichtenden Menschen bei 5 mg/m^3 über 8 Stunden. Aus Vergleichen mit Tierdaten ist jedoch bei einer Cd-Oxid-rauchkonzentration von 1 mg/m^3 über 8 Stunden bereits mit akuten Vergiftungserscheinungen zu rechnen. Die Gesamtinhalation von 40 mg Cd-Oxid ist generell tödlich (Buell, 1975).
Die Toxizität von Cd-Oxid-Staub dürfte etwas geringer sein, vermutlich wegen einer geringeren Resorptionsrate.
Das BOHS, British Committee on Hygiene Standards (1977), beschäftigte sich mit einem Höchstwert für kurzzeitige Cd-Exposition. Dabei legten sie die Erfahrung zugrunde, daß Industriearbeiter extrem kurze Belastungen von mehreren mg Cd pro min/m^3 tolerierten, ohne die akuten Anzeichen einer Cd-Vergiftung zu zeigen. Vorgeschlagen wurde deshalb ein Wert (Special Short Exposure Limit, SSEL) von 2 mg Cd-Rauch/m^3 über eine Höchstzeit von 10 Minuten, vorausgesetzt der Arbeiter wird im Laufe des Tages nicht weiter Cd-exponiert. Das Konzentrations-Zeit-Produkt liegt danach bei 20 mg Cd • min/m^3 verglichen mit dem vorgeschlagenen Höchstwert über 8 Stunden (Threshold Limit Value, TLV) von 0,05 mg Cd, der ein Produkt von 0,05 x 8 x 60 = 24 mg Cd • min/m^3 ergibt.

5.2. Die akute orale Cadmium-Vergiftung

Zeichen der akuten Vergiftung finden sich im Magen-Darm-Trakt, in Leber und Niere. Derartige Vergiftungen kamen früher häufig durch Verunreinigungen von Nahrungsmitteln aus cadmierten Behältern zustande (Piscator, 1976). Die

Krankheit verläuft unter dem Bild einer akuten Gastroenteritis mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, Muskelkrämpfen und Speichelfluß. Der Tod kann bis nach Ablauf von ein bis zwei Wochen eintreten. Bei Aufnahme von löslichen Cd-Salzen über etwa 15 mg/l, reagiert der Mensch sofort mit Erbrechen (Nordberg, 1976).
Gerichtsmedizinisch von Bedeutung sind Suizidversuche mit Cd-Salzen. Friberg und Mitarbeiter (1974) berichten von einem 23-jährigem Mann, der 5 g Cd-Jodid trank. Am ersten Tag entwickelte sich eine vorübergehende Anurie. Im Labor zeigten sich ausgeprägte Leber- und Nierenschäden, eine Hypoalbuminämie und eine metabolische Azidose.
Kawai und Mitarbeiter (1976) fanden im Experiment akute Nierenschäden mit morphologischen Zeichen von hydrophischen Anschwellungen und azidophilen Nekrosen.

Akute inhalative und orale Cd-Vergiftungen heilen in der Regel folgenlos aus. Es handelt sich um sogenannte Alles-oder-Nichts-Vergiftungen, d.h. der Patient überlebt das akute Stadium von ein bis zwei Wochen folgenlos, oder er stirbt im akuten Stadium (Friberg, 1974; UBA, 1977; Berufsgenossenschaftliche Grundsätze, 1977).

5.3. Die chronische Cadmium-Vergiftung

Cd ist ein typisches Kumulationsgift mit Halbwertszeiten zwischen 10 und 30 Jahren (Friberg, 1974). Wegen dieser Eigenschaft führt Cd in den meisten Fällen zu chronischen Vergiftungen. Zielorgane der chronischen Cd-Exposition (long-term, low-level) sind Niere und Lunge. Bei chronisch-inhalativer Exposition bewirkt Cd ein Syndrom, charakterisiert durch ein Lungenemphysem und Nierenschäden. Toxische Nierenschäden sind durch typisches Proteinurie-Muster und

zunehmende Nierensteinbildung gekennzeichnet. Eine geringgradige Anämie ergänzt das klinische Erscheinungsbild.
Die chronische orale Cd-Vergiftung gewinnt zunehmend Bedeutung wegen der steigenden Umweltbelastung und dem hohen Cd-Gehalt in den Nahrungsmitteln (SZ 3.2.81,Nr 28).
Als eine ausgeprägte Form der chronischen oralen Cd-Vergiftung wird die in Japan zwischen 1940 und 1965 beobachtete Itai-Itai-Krankheit angesehen. Sie betraf fast ausschließlich mehrgebärende Frauen in der Menopause mit unzureichender Nahrungszufuhr. Als Hauptquelle der Cd-Aufnahme konnte kontaminierter Reis identifiziert werden. Die Vergiftungserscheinungen traten endemisch in verschiedenen durch Metallminen stark belasteten Gebieten auf (Nogawa, 1975,1978; Tsuchiya, 1976; Shiroishi, 1977; Saito, 1977 b).

Knochenveränderungen wurden beobachtet bei oraler Belastung mit gleichzeitig ungenügender Ernährung und ebenfalls bei sehr starker inhalativer Cd-Exposition (Friberg, 1974). Sowohl bei der oralen wie der inhalativen chronischen Cd-Aufnahme stehen die Nierenschäden im Vordergrund, zeitlich als auch qualitativ (Nordberg, 1976).

5.3.1. Wirkung auf die Lunge

Die toxische Wirkung des Cd auf die Lunge entsteht durch direkte Einwirkung von inhaliertem Cd-Staub und Cd-Rauch auf das Lungengewebe (Buell, 1975; Piscator, 1976).
In ihrer Übersicht unterscheiden Friberg und Mitarbeiter (1974) eine berufliche Exposition durch Cd-Staub, Rauch und Pigmente.
Untersuchungen an Cd-Arbeitern mit langjährigen Expositionszeiten ergaben Krankheitsbilder mit: Atemknappheit, geringer physikalischer Arbeitskondition, Bronchitis und Lungenemphysem. Bei Lungenfunktionstests zeigte sich häufig eine erhöhte Residualkapazität und ein erniedrig-

tes forciertes Ausatmungsvolumen in der 1. Sekunde. Diese Beeinträchtigungen zeigen sich beim Menschen in der Regel erst nach mehreren Jahren (10-20 Jahre), wurden aber auch nach schon relativ kurzer Zeit berichtet. Cd-Oxid-Rauch erwies sich dabei als gefährlicher als Cd-Oxid-Staub. Langjährige Exposition gegenüber Cd-Oxid-Rauch in Konzentrationen von 0,1 mg/m^3 kann nach Meinung der Autoren bereits zu Emphysemen führen. Aussagen über die Dosis-Wirkungs-Beziehungen können jedoch kaum gemacht werden, weil die tatsächlichen Cd-Konzentrationen in der Luft nachträglich nicht zuverlässig hochzurechnen sind. Friberg und Mitarbeiter (1974) zitieren 5 Studien, die trotz eingehenden Untersuchungen an Cd-Arbeitern keine der beschriebenen Lungenschäden auffinden konnten. Differenzierte Lungenfunktionstests und Röntgenbilder zeigten keine objektivierbaren Cd-bedingte Krankheiten. Autopsie-Proben bei nicht beruflich Cd-exponierten Personen mit chronischer Bronchitis und Lungenemphysem zeigten jedoch durchschnittlich eine erhöhte Cd-Konzentration in den Geweben. Als ein Grund für diese gesteigerte Cd-Konzentration im Körper wurde das inhalative Rauchen gesehen.

Nordberg (1976) berichtet von Tierexperimenten, wonach bei chronischer Cd-Inhalation Emphyseme und Lungenentzündungen nachweisbar waren. Asvadi und Hayes (1978) konnten in den Alveolen, nach einer Cd-Belastung, eine starke Zunahme von Makrophagen und Lymphozyten finden. Rosmanith und Breining (1975) gelang es, nach intratrachealer Applikation von Cd-Sulfid und Kohlenstaub unspezifische Lungenentzündungen und massive Fibrosen zu erzeugen. Nach einer Zusammenfassung von Cooper (1978) hat Cd auf die Lungen von Ratten und Mäusen folgende Wirkungen:

1. Gewichtsanstieg durch Entzündungsreaktionen;
2. Proliferation der Lungenzellen mit Übergang zur Fibrose;
3. spezifische Mitochondrien-Schäden;
4. eingeschränkte Infektabwehr (Graham, 1978).

Eine neuere Untersuchung stammt von Scott und Mitarbeiter (1976), die zwei verschieden stark Cd-exponierte Gruppen von Arbeitern mit einer Kontrollgruppe verglichen. Bei 27 Kupferschmieden mit einer mittleren Expositionszeit gegenüber Cd-Oxid-Rauch von 17,8 Jahren analysierten die Autoren neben den Blut und Urin-Werten auch die Lungenfunktionen. In 18 Fällen stellten sie für das Verhältnis Atemstoßwert (FEV_1)/forcierte Vitalkapazität eingeschränkte Werte von weniger als 75% fest. Von dieser Gruppe hatten wiederum 9 Arbeiter Zeichen einer restriktiven und 4 die einer obstruktiven Ventilationsstörung. Bei einem Probanden fand sich eine kombinierte Form. In 7 Fällen bestanden auch röntgenologische Zeichen einer obstruktiven Lungenerkrankung, 6 Arbeiter hatten Pleuraverdickungen. Bei der gering Cd-Exponierten-Vergleichsgruppe (n = 19) zeigten sich jedoch sehr ähnliche röntgenologische Befunde. Im vitalographischen Lungentest wurde aber lediglich bei 2 Arbeitern Lungenfunktionsstörungen gefunden. Angaben über den Expositionsgrad der untersuchten Arbeiter fehlen. Keine Korrelation konnte zwischen den Rauchgewohnheiten, den Lungenfunktionsgrößen und Cd-Blutspiegeln festgestellt werden. Die Diagnose Lungenemphysem wurde von den Autoren nicht gestellt.

Lauwerys und Mitarbeiter (1974) untersuchten mehrere Gruppen unterschiedlich exponierter Cd-Arbeiter. Eine Gruppe aus Männern, die durchschnittlich 27,8 Jahre (21-40) einer Cd-Belastung von 66 $\mu g/m^3$ ausgesetzt waren, zeigte signifikante Lungenschäden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Vitalkapazität, der Atemstoßwert (FEV_1) und die maximale Strömungsgeschwindigkeit bei forcierter Expiration waren herabgesetzt. Die mittleren Cd-Luft-Konzentrationen lagen vermutlich in früheren Jahren höher, inwieweit die Atemmasken getragen wurden, konnte nachträglich nicht mehr festgestellt werden.

Bernard und Mitarbeiter (1978) widerlegten durch ihre Experimente die Hypothese, daß Lungenemphyseme durch eine Cd-bedingte Reduktion von Antitrypsin entstehen können. Bei 20 exponierten Arbeitern fanden sie normale Werte für die Aktivität von Plasma-Antitrypsin.

Stanescu und Mitarbeiter (1977) beschäftigten sich sehr ausführlich mit den Auswirkungen von chronischer Cd-Exposition auf die Lunge. Sie untersuchten 18 Arbeiter, die durchschnittlich 32 Jahre Cd-Rauch und Cd-Staub ausgesetzt waren. Die Luftkonzentrationen lagen dabei für Cd-Oxid-Staub zwischen 50 und 356 $\mu g/m^3$, also weit über dem vorgeschlagenen Höchstwert von 50 $\mu g/m^3$. Um einen Indikator für die Cd-Belastung zu bekommen, bestimmten die Autoren die Cd-Konzentrationen in Urin (43 μg/Tag) und Blut (25 $\mu g/l$) und stellten deutlich signifikante Erhöhungen gegenüber der Kontrollgruppe fest. Die Urin-Eiweißausscheidung war mit 531 mg/l ebenfalls stark erhöht. Der Anteil der Arbeiter mit leichter Dyspnoe (Grad 1), aber ohne weitere respiratorische Symptome, war signifikant höher unter der Cd-exponierten Gruppe. Die Beurteilung der p.a. Röntgenbilder und Lungen-Tomogramme ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Residualkapazität (closing-capacity) war signifikant erhöht in der Cd-exponierten Gruppe. Alle anderen Parameter der Lungenfunktionstests wie: forciertes exspiratorisches Volumen (FEV), elastischer Lungenwiderstand und Diffusions-Kapazität zeigten keine auffallenden Unterschiede zur Kontrollgruppe. Beide Gruppen hatten jedoch von der Norm abweichende Werte für FEV und die Vitalkapazität, dies wurde jedoch auf die Rauchgewohnheiten zurückgeführt. Diese Ergebnisse sprechen nach Meinung der Autoren gegen die These, daß chronische Cd-Exposition zu einem Emphysem führt. In ihrer Diskussion früherer Berichte über Lungenemphyseme sind die Autoren der Ansicht, daß die jeweils verwendeten Lungentests nicht

spezifisch waren für eine Emphysem-Diagnostik. Als gute Indikatoren sehen sie einen Rückgang in der Lungen-Diffusionskapazität und dem elastischen Lungenwiderstand, spezifische Veränderungen des Lungen-Röntgenbildes. Das verstärkte Auftreten von leichter Dyspnoe und die erhöhte Residualkapazität bringen Stanescu und Mitarbeiter in Zusammenhang mit dem Bestreben der Arbeiter, Schadensersatzforderungen wegen der Cd-Exposition zu stellen (!). Eine chronische Exposition gegenüber hohen Cd-Luftkonzentrationen stellt nach diesen Autoren keine größere Gefahr für die Lunge dar, dies dürfe jedoch nicht auf die akute Cd-Exposition übertragen werden.

Das BOHS British Committee on Hygiene Standards (1977) befaßte sich mit Richtlinien für die chronisch-inhalative Cd-Exposition. Störungen der Lungenfunktionen bei Cd-Arbeitern zeigen sich demnach in einem Rückgang des Atemminutenvolumens. Das Krankheitsbild entspricht dem eines obstruktiven Syndroms: Das Verhältnis forciertes exspiratorisches Volumen (FEV_1) zur forcierten Vitalkapazität (FVC%) ist erniedrigt und zeigt kaum eine Verbesserung nach Inhalation von Bronchodilatoren. Dabei sind das Residualvolumen und die totale Lungenkapazität in der Regel erhöht. Die Lungenstörungen bei Cd-Arbeitern entwickeln sich in der Regel nach mehreren Jahren einer Exposition gegenüber Cd-Rauch und Staub und sind meist langsam progredient. Aufgrund dieser Ergebnisse schlägt das Committee Höchstwerte für die chronische berufliche Cd-Exposition vor:
Der lungengängige Anteil des Cd-Staubes soll 0,05 mg Cd/m^3 nicht überschreiten.
Die bisherigen Grenzwerte von 0,2 für Cd-Staub und 0,1 mg/m^3 für Cd-Rauch werden wegen den berichteten Lungenschäden von Piscator (1976) ebenfalls für zu hoch angesehen.

5.3.2. Wirkung auf die Niere

Chronische Nierenschäden treten beim Menschen sowohl nach inhalativer als auch nach oraler Cd-Belastung auf. Dabei reicht das Krankheitsbild von leichten tubulären Veränderungen bis zu schweren toxischen Nierenschäden. Das erste morphologische Zeichen ist eine Beeinträchtigung der proximalen Tubuli (Friberg, 1974).
In Tierexperimenten zeigen sich bei langfristiger, niedriger Cd-Dosierung zunächst degenerative Veränderungen in den proximalen Tubuli, bei weiterer Exposition, Ödeme des Interstitiums, Verdickungen der glomerulären Kapsel und eine Fibrose der Basalmembran (Nordberg, 1976; Kawai, 1976).
Die vermehrte Ausscheidung von Eiweiß im Urin zeigt sich als häufiges, sensibles und charakteristisches Symptom bei Arbeitern mit mehrjähriger Cd-Exposition.
Bei der Bestimmung der Proteinurie ist die Nachweismethode von großer Bedeutung. Ehrlicher (1975) analysierte die Gesamteiweißkonzentration im Harn von 51 Cd-exponierten Personen mit sechs verschiedenen Nachweisverfahren: Teststäbchen (Uristix), Sulfosalicylsäure, Trichloressigsäure, Essigsäure-Kochprobe, Salpetersäure-Ringprobe, Bence-Jones-Nachweis.
Methodenabhängig waren die Ergebnisse sehr widersprüchlich. Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe ergab, daß der Nachweis einer pathologischen Eiweißausscheidung nicht den zwingenden Schluß auf das Vorliegen einer Cd-Schädigung erlaubt.
Zur differenzierten Aufschlüsselung der Urinproteine schlägt Nordberg (1976) die elektrophoretische Aufteilung in verschiedenen Wandermedien vor, die Immunodiffusions-Technik und den sehr empfindlichen Radioimmunoassay. Die Proteinmuster der verschiedenen Methoden können sehr schlecht miteinander verglichen werden.

Friberg und Mitarbeiter (1974) zitieren zahlreiche Autoren, die in getrennten Studien eine erhöhte Eiweißausscheidung berichten. Nach diesen Untersuchungen wird die Proteinurie als der empfindlichste Indikator für eine Cd-induzierte Nierenschädigung und eine chronisch erhöhte Cd-Aufnahme gehalten. Nierenschäden gehen in der Regel auch bei der chronisch inhalativen Cd-Exposition den Lungenschäden voraus (Nordberg, 1976; UBA, 1977; Buell, 1975; Piscator, 1976).

Neuere Arbeiten beschäftigen sich hauptsächlich mit der genauen Charakterisierung der Eiweiße im Urin, weil sich die alleinige Bestimmung der Gesamtproteine im Urin als zu wenig spezifisch gezeigt hat (Piscator, 1978).
Nordberg (1976) berichtet von Molekulargewichten der Urinproteine zwischen 10.000 bis 200.000 . Von den Gesamtproteinen hatten über die Hälfte geringere Molekulargrößen als Albumin. Die Globulinfraktion setzte sich vorwiegend zusammen aus $ß_2$-Mikroglobulinen, Retinol-bindendem Protein und L-Ketten des Gamma-Globulins. Dieser Typ der Proteinurie fand sich jedoch nicht nur bei Cd-Vergiftungen sondern trat auch bei anderen renalen Tubulus-Störungen auf.

Die Arbeitsgruppe um Kjellström (1976, 1977 a, 1977 b) beschäftigte sich vornehmlich mit der Aufschlüsselung der Urin-Proteine, speziell dem $ß_2$-Mikroglobulin. In diesem Zusammenhang wurden 240 Arbeiter untersucht, die in einer schwedischen Batterie-Fabrik Cd-Oxid-Staub ausgesetzt waren. Im Beobachtungszeitraum lag die Luftkonzentration bei 50/ug Cd/m^3. In der Kontrollgruppe (n = 87) folgten die $ß_2$-Mikroglobuline im Urin einer Normalverteilung mit einem geometrischen Mittel bei 84/ug/l. Bei den langjährig Cd-exponierten Arbeitern traten mit zunehmender Beschäftigungsdauer gehäuft $ß_2$-Mikroglobuline im Urin auf. Betroffen waren 19% der Arbeiter, die 6-12 Jahre bei einer Cd-Konzentration von 50/ug/m^3 gearbeitet hatten und lediglich 3% aus der Kontrollgruppe. Bei Rauchern traten

$ß_2$-Mikroglobuline dreimal häufiger auf, als bei Nichtrauchern (Kjellström, 1977 a).

Kojima und Mitarbeiter (1977) untersuchten 156 japanische Bauern, die täglich schätzungsweise 150 µg Cd durch die Nahrung aufnahmen. Cd-induzierte Nierenschäden wurden nachgewiesen durch die Messung der Urin-Gesamtproteine und der $ß_2$-Mikroglobuline. Die $ß_2$-Mikroglobuline zeigten sich dabei als besserer Indikator als die Gesamtproteine. Danach hatten 14% der exponierten Gruppe eine Proteinurie und nur 3% in der weniger exponierten Kontrollgruppe.

Kjellström und Mitarbeiter (1977 b) fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der $ß_2$-Mikroglobuline, der Aufenthaltsdauer in der Cd-belasteten Gegend und dem Verbrauch von Cd-kontaminiertem Reis und Flußwasser. Neben den $ß_2$-Mikroglobulinen waren auch die Cd-Konzentrationen in Blut und Urin erhöht. Eine deutliche Zunahme der Cd-Blutkonzentration fanden auch Ward und Mitarbeiter (1978) bei einer Patientengruppe mit Nierenschäden. Die Autoren erklärten die hohen Cd-Blutwerte mit einer verringerten Cd-Ausscheidung.

Hansen und Mitarbeiter (1977) suchten bei 55 Cd-exponierten Arbeitern nach eindeutigen Indikatoren für Nierenschäden. Dazu bestimmten die Autoren die Urin-Gesamtproteine nach einer Biuretmethode. Zur Trennung der verschiedenen Proteine wurde ein isoelektrisches Verfahren in Polyacrylamid-Gel durchgeführt. Die Beschäftigungsdauer galt als Parameter für die aufgenommene Cd-Menge. Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen Cd-Body-Burden und der Konzentration einzelner Urin-Proteine ließen sich nachweisen. Albumin und $ß_2$-Mikroglobuline zeigten dabei die besten Korrelationen zur Beschäftigungs- bzw. Expositionsdauer. Den ausgeprägtesten quantitativen Zuwachs fanden die Autoren in der Albumin-Fraktion. Nach diesen Ergebnissen

ist das isoelektrische Verfahren eine brauchbare Methode zum Nachweis von Cd-bedingten Nierenschäden.

Ebenfalls bei Cd-exponierten Arbeitern (n = 18) bestimmten Bernard und Mitarbeiter (1976) die Urin-Proteine. Mit einem elektrophoretischen Verfahren in Agarose-Gel konnten die Autoren eine klare Zunahme von hoch- und niedermolekularen Proteinen feststellen. Bei Cd-Arbeitern mit Proteinurie fand diese Forschergruppe - im Gegensatz zu Kjellström (1977 a) - eine deutliche Konzentrationssteigerung bei Albumin und Orosomukoid, weniger ausgeprägt bei den $ß_2$-Mikroglobulinen. Der Anstieg der Urin-Aminosäuren war weniger ausgeprägt als bei den Proteinen. Zum Nachweis renaler Cd-Schäden empfehlen die Autoren deshalb die Bestimmung der hoch- und niedermolekularen Urin-Proteine.

Von 27 stark Cd-exponierten Kupferschmieden hatten bei der Untersuchung von Scott und Mitarbeitern (1976) 11 eine ausgeprägte Proteinurie (110-1140 mg/24h). In der Kontrollgruppe gab es keine positive Reaktion mit der Nachweismethode (Sulfosalicylsäure) für Urin-Proteine. Die elektrophoretische Aufschlüsselung der Urin-Proteine sprach in 7 Fällen für eine nicht-selektive glomeruläre Proteinurie und in einem Fall für tubuläre Störungen.

Tsuchiya (1976 a) untersuchte 5 Cd-Arbeiter in einer Längsschnitt-Studie. Mit einer Platten-Immunoassay-Methode bestimmte er im Urin: Albumin, Transferrin, Retinol-bindendes Protein und $ß_2$-Mikroglobulin. Bei drei Arbeitern erwies sich die Cd-induzierte Proteinurie als reversibel. Während alle Arbeiter noch 1965 die Zeichen einer Cd-bedingten Proteinurie hatten, gingen diese nach Beendigung der Cd-Exposition zurück. Zwei der drei Arbeiter mit negativer Proteinurie zeigten jedoch noch eine leichte Erhöhung der $ß_2$-Mikroglobuline. Bei den Arbeitern mit fort-

währender Proteinurie war die Konzentration von $ß_2$-Mikroglobulin stärker ausgeprägt.

Umfangreiche schwedische und japanische Studien konnten nachweisen, daß bei der chronischen oralen Cd-Belastung eine ähnliche Nephropathie erzeugt wird, wie bei Cd-exponierten Arbeitern.
Shiroishi und Mitarbeiter (1977) analysierten die Urine von 42 Itai-Itai-Kranken und 9 Patienten mit einer Glomerulonephritis. Dabei wurden die Urin-Gesamtproteine, $ß_2$-Mikroglobulin und die Glukose-Konzentration bestimmt. Durch die Verwendung von drei verschiedenen Elektrophorese-Methoden konnten die Autoren nachweisen, daß die Proteinurie der Itai-Itai-Krankheit tubulären Ursprungs ist. Durchschnittlich war die $ß_2$-Mikroglobulin-Ausscheidung bei den Itai-Itai-Kranken 100-300-fach höher als in der Kontrollgruppe, während die Urin-Gesamtproteine lediglich 7-17-fach höher lagen. Im Vergleich zur qualitativen Proteinbestimmung und zur Elektrophorese erwies sich der Radioimmunoassay von $ß_2$-Mikroglobulin als sensibelster und ausgeprägtester Indikator für die Cd-induzierte Proteinurie.

Saito und Mitarbeiter (1977 a, 1977 b) fanden bei 33 Bewohnern einer stark Cd-belasteten Gegend in Japan die Anzeichen einer proximalen tubulären Nierenstörung mit Glukosurie, tubulärer Proteinurie und generalisierter Aminosäurenausscheidung. Detaillierte Überprüfungen ergaben, daß keine anderen kausalen Krankheiten vorlagen, außer einer chronischen oralen Cd-Belastung primär durch kontaminierten Reis.

Die vorliegenden Ergebnisse weisen alle auf die Nephrotoxizität einer chronischen Cd-Belastung hin. Eine weitere Auswertung der epidemiologischen Untersuchungen,auch in Bezug auf die Itai-Itai-Krankheit, erfolgt im Kapitel 7.

Über die Spezifität der Proteinurie, und damit über den Patho-Mechanismus von Cd in der Niere, bestehen im wesentlichen zwei unterschiedliche Auffassungen. Die schwedische Arbeitsgruppe um Kjellström (1977 a, 1977 b) schließt aus dem gefundenen Ausscheidungsmuster von $ß_2$-Mikroglobulin, Lysozym, Muramidase, Ribonuclease und leichten Immunoglobulinketten auf eine primär proximale tubuläre Nierenfunktionsstörung durch Cd.

Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse des belgischen Forscherteams um Bernard, Roels, Buchet und Lauwerys (1976, 1978). Sie fanden bei Cd-exponierten Arbeitern ein Urin-Proteinmuster aus hochmolekularen (Albumin, Transferrin) und niedermolekularen ($ß_2$-Mikroglobuline u.a.) Eiweißen und schlossen daraus, daß es sich bei der Cd-induzierten Proteinurie um einen Mischtyp handle, der sowohl Tubulus- als auch Glomerulus-Schäden umfaßt. Im Tierexperiment konnten Bernard und Mitarbeiter (1978) die These der gemischten Proteinurie bestätigen. Nach mehrwöchiger Cd-Gabe entwickelten Ratten ein analoges hoch- und niedermolekulares Proteinmuster.

Zur weiteren Differenzierung der tubulären und glomerulären Nierenfunktionsstörung vergifteten Chang und Sprecher (1976) Katzen mit Methylcadmium. In licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen fanden die Autoren hauptsächlich degenerative Veränderungen im proximalen Tubulus-Konvolut. Darüberhinaus zeigten sich an den Glomeruli Verschmelzungen der Podozyten; diese wurden mit der starken Proteinurie der Cd-Vergiftung in Verbindung gebracht. Insgesamt erwies sich das Methylcadmium stärker nephrotoxisch als anorganisches Cd.

Über den Pathomechanismus der Cd-bedingten Nierenstörung existieren unterschiedliche Modelle. Kjellström (1977 a) bezieht sich vorrangig auf die Hypothese von Friberg und Mitarbeitern (1974): Danach wird Cd, gebunden an Metallothionein, zu den Nierentubuli transportiert. Unter normalen Verhältnissen resorbieren die Tubuluszellen das Metallothionein und das Cd akkumuliert im Nierengewebe. Die Cd-Urinausscheidung ist deshalb bei der Durchschnittsbevölkerung gering, weil die Proteine nahezu komplett reabsorbiert werden. Bei gesteigerter Exposition akkumuliert mehr Cd in der Niere, als von Metallothionein gebunden werden kann. Im Austausch mit Zink reagiert Cd dann mit Enzymen (Leucine-aminopeptidase), die notwendig sind für die Reabsorption und den Katabolismus der Proteine. Als Ergebnis dieser antienzymatischen Cd-Wirkung werden weniger Proteine katabolisiert und reabsorbiert, es entsteht eine tubuläre Proteinurie.

Eine neuere Untersuchung von Foulkes (1978) über den tubulären Transport von Cd-Metallothionein unterstützt die oben genannte These. Bei Kaninchen wurde Cd-Metallothionein (Cd-MT) im Plasma erzeugt. Cd-MT erwies sich dabei frei filtrierbar ähnlich dem Inulin, die Reabsorption zeigte sich als komplett absättigbar, nur Myoglobin interferierte mit der Cd-MT Reabsorption. Eine chronische Cd-Exposition reduzierte gleichfalls die Reabsorptionsfähigkeit, bei Nierenrindenkonzentrationen über 200 µg Cd/g traten deutliche Einschränkungen auf. Die Clearance für Kreatinin und PAH blieb dabei normal. Dies kann nach Foulkes als weiteres Zeichen für die relativ spezifische Nephrotoxizität von Cd gewertet werden.

Ein geschlossenes Modell für den Pathomechanismus der Proteinurie vom gemischten Typ liegt derzeit nicht vor. Die Ergebnisse von Chang und Sprecher (1976) belegen jedoch die zusätzlichen Glomerulus-Schäden der Cd-Intoxikation.

Im Kapitel 4 'Ausscheidung' wurde bereits der direkte Zusammenhang zwischen Cd-Urin-Konzentration und Cd-Nieren-Konzentration auf Gruppenebene besprochen (Lauwerys, 1976; Nomiyama, 1976).
Die Cd-Urin-Werte können nur als Indikator für die Body-Burden herangezogen werden, solange die Cd-Belastung relativ gering ist und noch keine Nierenschäden mit ausgeprägter Proteinurie aufgetreten sind. Mit der Proteinurie (verminderte MT-Reabsorption) steigt die Cd-Urin-Ausscheidung sprunghaft um ein mehrfaches an und ist dann nur noch ein Zeichen der starken akuten Cd-Exposition und des vorhandenen Nierenschadens (Piscator, 1976).
Durch diese gesteigerte, pathologische Cd-Ausscheidung, sinkt bei Patienten mit schweren Cd-bedingten Nierenschäden allmählich die Cd-Konzentration in der Niere. Dieser Vorgang kann erklären, warum bei Itai-Itai-Kranken und stark Cd-exponierten Arbeitern mit Proteinurie relativ niedrige Cd-Nierenkonzentrationen gefunden wurden (unter 100 µg/g), während geringer Cd-belastete Arbeiter ohne Proteinurie Nierenwerte zwischen 180 und 446 µg/g aufwiesen (Friberg, 1974; Nordberg, 1976; Buell, 1975).
Aufgrund von Untersuchungen an autoptisch und bioptisch gewonnenem Nierengewebe von Cd-exponierten Arbeitern und aus Tierexperimenten ermittelten Friberg und Mitarbeiter (1974) einen kritischen Cd-Gehalt der Nierenrinde von ca. 200 µg/g Naßgewicht, ab dem eine tubuläre Funktionsstörung bei einem bestimmten Prozentsatz der Bevölkerung auftreten kann. Von verschiedenen Autoren wird dieser Wert inzwischen als zu hoch betrachtet (Brown, 1978; Nomiyama, 1976 b).

Piscator (1976) fand eine äquimolare Zink/Cd Zunahme bis zu Nierenrinden-Konzentrationen von etwa 75 µg Cd/g, Naßgewicht. Zwischen 100 und 200 µg/g stellte er einen relativen Zinkmangel fest, der kausal mit einer tubulären Funktionsstörung stehen könnte.

Neben der Proteinurie wurden bei der chronischen Cd-Vergiftung noch weitere Parameter für die Nierenschädigung beschrieben, die aber in der Regel weniger sensibel sind und zeitlich erst wesentlich später auftreten: Glukosurie, verminderte Konzentrationsfähigkeit der Niere mit erniedrigter Inulinclearance, Aminoacidurie, gestörte Calcium- und Phosphatausscheidung, erhöhtes Vorkommen von Nierensteinen (Piscator, 1976; Nordberg, 1976; Bernard, 1976; Saito, 1977a, 1977b; Shiroishi, 1977; UBA, 1977; Friberg, 1974; Kazantzis, 1976).

Scott und Mitarbeiter (1976) konnten bei 5 von 27 Cd-exponierten Kupferschmieden Nierensteine nachweisen (18%). Darüber hinaus fanden die Autoren ein erhöhtes Plasma-Kreatinin und einen erniedrigten Plasma-Phosphat-Spiegel. Die gesamten Serum-Calcium-Konzentrationen waren normal, aber 22 Kupferschmiede zeigten eine verstärkte Calcium-Urinausscheidung. Diese Ergebnisse bestätigen die Vermutung von Friberg und Mitarbeitern (1974), daß die Nierensteine ein Anzeichen des durch Cd gestörten Calcium/Phosphat Stoffwechsels sind.

5.3.3. Wirkung auf das Knochensystem

Knochenveränderungen in Form einer Osteomalazie und Osteoporose wurden bei Cd-exponierten Arbeitern und vor allem bei den Itai-Itai-Erkrankten von den verschiedensten Autoren beschrieben. Von der Itai-Itai-Krankheit, schmerzhafte Skelettveränderungen mit Auftreten von Spontanfrakturen, waren vorwiegend mehrgebärende Frauen in der Menopause betroffen. Alle erkrankten Frauen lebten in einem stark Cd-belasteten Gebiet, nahmen über Jahrzehnte hohe Cd-Mengen durch Reis auf und waren in der Regel einseitig, teils calciumarm, ernährt (näheres im Kapitel 7) (Piscator, 1976; Nordberg, 1976; Tellkamp, 1978).

Friberg und Mitarbeiter (1974) gehen in ihrer Übersicht davon aus, daß Cd nicht im Knochen akkumuliert und deshalb eine direkte Cd-Wirkung auf den Knochen unwahrscheinlich ist. Die beobachteten Knochenveränderungen erklären sie durch Cd-induzierte Störungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels. Der naheliegendste Mechanismus für diese Ca/P-Bilanzstörung ist demnach ein tubulärer Nierenschaden. Die gehäuft beobachteten Nierensteine unterstützen diese Ansicht.
Scott und Mitarbeiter (1976) fanden eine erhöhte Ausscheidungsrate von Calcium im Urin bei 22 von 27 beruflich Cd-belasteten Personen. 13 Probanden wiesen außerdem eine Verminderung des anorganischen Phosphats im Plasma und 3 eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf. Als weitere theoretische Möglichkeit der Störung des Mineralstoffwechsels sehen Friberg und Mitarbeiter (1974) eine durch Cd verminderte Calciumaufnahme im Gastrointestinal-Trakt, eine Aktivitätseinschränkung von Vitamin D und der Nebenschilddrüse. Nähere empirische Ergebnisse für diese Möglichkeiten stehen noch aus.
Nach Piscator (1976) wird die aktive Form von Vitamin D in der Niere gebildet und kann dort durch Cd-Anhäufung entsprechend gestört werden. Nordberg (1976) berichtet von einer Verminderung des Vitamin D Metaboliten 1,25-OH-Cholecalciferol bei in vivo Experimenten.

Eine japanische Arbeitsgruppe um Kawai, Kimura und Yoshiki (1976) legte neuerdings Untersuchungen vor, die für eine direkte Cd-Schädigung auf den Knochen sprechen.
Kimura und Mitarbeiter (1974) fütterten Ratten mit Cd in einer calciumarmen, Vitamin D freien Diät. Der größte Cd-Anteil akkumulierte in Niere und Leber. Die in vitro beobachtete Reduzierung von 1,25-Cholecalciferol durch Cd zeigte sich nicht beim in vivo Experiment. Das in der Niere vorgefundene Cd war größtenteils an Metallothionein gebunden und deshalb nicht giftig für das Organ. Lediglich 20%

des Cd im Knochen war jedoch an Proteine gebunden. Daraus schlossen die Autoren auf eine direkte toxische Wirkung des Cd auf den Knochen.

Yoshiki und Mitarbeiter (1975) belegten die oberen Aussagen durch weitere Rattenexperimente. Nach einer Cd-Diät zeigten die Versuchstiere in den ersten Wochen eine Cd-induzierte Osteoporose, bevor Schäden an den Nieren auftraten. Im späteren Versuchsstadium fanden sich leichte pathologische Nierenveränderungen im Zusammenhang mit einer gesteigerten Cd-Harnausscheidung. Während des 12-wöchigen Versuchs zeigten sich keine Hinweise auf eine Osteomalazie. Die Autoren werteten dies als Beleg für das primäre Einwirken von Cd auf den Knochen und gegen eine sekundäre Wirkung des Cd über Nierenfunktionsstörungen.

Bei chronischer Cd-Intoxikation von Ratten fanden Kawai und Mitarbeiter (1976) eine Dekalzifikation und eine koritkale Atrophie der Knochen als empfindlichstes Anzeichen einer Cd-Vergiftung. Unter diesen Bedingungen ließen sich aber auch morphologische Veränderungen in der Niere nachweisen. Während der 37-wöchigen Cd-Verabreichung stieg die Cd-Konzentration im Femur von 0,9 auf 3,5 µg/g an.

Diese japanischen Ergebnisse der direkten Cd-Einwirkung (Osteoporose) auf den Knochen widersprechen der bisherigen Annahme einer vorwiegend sekundären Knochenschädigung (Osteomalazie) durch eine renal verursachte Störung des Calcium-Phosphat-Haushalts. Weitere Tierexperimente können diesen Widerspruch möglicherweise klären.

5.3.4. Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

Seit Schroeder und Mitarbeiter (1967) an Ratten eine hypertone Wirkung von Cd nachweisen konnten, setzte eine rege Forschung auf diesem Gebiet ein. Die Argumente pro und contra einer Korrelation von Cd-Spiegel und Hochdruck halten sich bisher die Waage. Bei Versuchstieren kann mit bestimmten mittleren Cd-Dosierungen eine Hypertonie erzeugt werden (Schroeder, 1967; Perry, 1976).
In einem ausführlichen Experiment mit Ratten wiesen Ohanian und Mitarbeiter (1978) eine genetische Beeinflussung der Cd-induzierten Hypertonie nach. Hochdruck-sensible Ratten reagierten auf Cd-Injektionen mit Herzhypertrophie, Hochdruck und Nierenveränderungen. In der Gruppe mit hochdruck-resistenten Ratten fand sich keine dieser Reaktionen.
In einem dreimonatigen Freßversuch mit Ratten konnten Frickenhausen und Mitarbeiter (1976) bei unterschiedlichen Cd-Sulfid-Gaben keine Änderungen des Blutdrucks erkennen.

In einer Übersicht stellt Perry (1976) die Bedeutung dieser Tierexperimente für die Humanmedizin dar. Zwar ist der Blutdruckanstieg bei den Ratten meist gering, aber dies ändert nichts an der Wichtigkeit, da bei den meisten Menschen die Hypertonie ebenfalls nur leicht ausgeprägt ist, aber trotzdem einen großen Risikofaktor für kariovaskuläre Erkrankungen darstellt. Die widersprüchlichen Ergebnisse der Tierversuche, auch der epidemiologischen Daten erklärt Perry neben der Abhängigkeit von genetischen und konstitutionellen Faktoren vor allem durch Interaktionen verschiedener Substanzen. Die Hypertonie-Wirkung des Cd wird reduziert durch Zink und Selen (Schroeder, 1967), wahrscheinlich auch durch Kupfer und hartes Wasser.
Neuere humantoxikologische Daten aus Autopsie-Proben und epidemiologischen Untersuchungen bleiben weiterhin widersprüchlich bezüglich den Cd-induzierten, kardiovaskulären Erkrankungen (Dally, 1978).

Voors und Shuman (1977) bestimmten die Cd-Leber-Konzentration von 90 Patienten, die an Herzerkrankungen verstarben. Die Autoren fanden eine starke positive Korrelation und werteten dies als weiteren Beweis für den chronisch toxischen Effekt von geringgradiger Cd-Belastung.

Syversen und Mitarbeiter (1976) fanden bei 76 Autopsie-Proben von Niere und Leber keinen solchen Zusammenhang. Jedoch zeigten Raucher deutlich erhöhte Cd-Nieren-Konzentrationen.

Im starken Gegensatz zu anderen Autoren fand Oestergaard (1978) eine höhere Cd-Nieren-Konzentration bei den Normotonikern als bei den Hypertonikern. Von den 120 Patienten zeigte sich wiederum eine zweifach höhere Cd-Nieren-Konzentration bei den Rauchern.

Glauser und Mitarbeiter (1976) bestimmten den Cd-Blutspiegel von 10 Normotonikern und 17 unbehandelten Hypertonikern. Während sich in der Kontrollgruppe mittlere Cd-Werte von 3 µg/l fanden, lagen die Vergleichswerte der Hypertoniker bei 11 µg/l. Dieses scheinbar eindeutige Ergebnis läßt sich erklären aus der niedrigen Fallzahl und der unterbliebenen Trennung nach Raucher und Nichtraucher.

In einer epidemiologischen Studie konnten Beevers und Mitarbeiter (1976) die oberen Ergebnisse (Glauser, 1976) nicht bestätigen. Im Vergleich von 70 Hypertonikern mit einer Kontrollgruppe fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Cd-Blut-Konzentration. Deutlich erhöhte Werte zeigten Raucher.

Ward und Mitarbeiter (1978) teilten ein Patientenkollektiv auf in 19 unbehandelte und 11 behandelte Hypertoniker und 25 Patienten mit Nierenstörungen. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe zeigten sich keine deutlichen Abweichungen der Cd-Blut-Konzentrationen. Nach einer weiteren Aufteilung

jeder Gruppe in Raucher und Nichtraucher zeigten die Nichtraucher unter den Nierenpatienten signifikant höhere Cd-Werte als die Nichtraucher der Kontrollgruppe. Alle Raucher hatten wiederum einen erhöhten Cd-Blutspiegel.
M. Perry und E. Perry (1974) berichten von epidemiologischen Untersuchungen in den USA, in denen umgekehrte Korrelationen auftraten zwischen Trinkwasserhärte und kardiovaskulären Todesraten. Hartes Trinkwasser reduzierte bei Versuchstieren nachweisbar die Cd-bedingte Hypertonie. Die Autoren sehen auch ähnliche Zusammenhänge beim Menschen.

In ihrer Übersicht weisen Friberg und Mitarbeiter (1974) darauf hin, daß bei Cd-exponierten Arbeitern bisher keine Hinweise auf erhöhten Blutdruck gefunden wurden. Selbst bei den Itai-Itai-Erkrankten in Japan stellte sich keine Hypertonie ein. Dies spricht nach Ansicht der Autoren gegen eine kausal von Cd induzierte Hypertonie.

Lediglich Scott und Mitarbeiter (1976) fanden bei 8 von 27 Cd-Arbeitern einen erhöhten systolischen Blutdruck, gegen 3 von 19 in der Kontrollgruppe.

Für den Pathomechanismus der Cd-bedingten Hypertonie berichtet Nordberg (1976) von zwei Möglichkeiten: eine Cd-induzierte verstärkte Retention von Natrium und eine gesteigerte Renin-Ausschüttung.
Vostral (1976) fand jedoch in Versuchstieren keine Beeinträchtigung der Na-Retention durch Cd.

Nach diesen neueren Ergebnissen bleibt weiterhin offen, inwiefern Cd kardiovaskuläre Erkrankungen mitverursachen kann.

5.3.5. Sonstige Wirkungen

Das Blutbildungssystem wird durch Cd wenig beeinträchtigt. Bei Cd-exponierten Arbeitern fanden sich leichte Formen von hypochromer Anämie, die erklärt werden können durch verminderte Eisenresorption im Darm und eine leichte Hämolyse. Durch hohe Dosen von Vitamin C und Eisen konnte im Tierexperiment eine Cd-bedingte Anämie verhindert werden (Friberg, 1974; Nordberg, 1976; Piscator, 1976).
Diese Anämieform und auch andere biochemische Blutveränderungen erwiesen sich nach Beendigung der Cd-Exposition als reversibel (Tsuchiya, 1976 a).
Veränderungen der Leberfunktion werden bei Cd-exponierten Arbeitern nur selten gefunden. Der Gehalt der Leber an Cd liegt bei chronischer Belastung unter dem der Niere (Friberg, 1974).
Kawai und Mitarbeiter (1976) sehen bei der akuten Cd-Vergiftung in der Leber ein wichtiges Speicher- und Auffang-Organ. Erst nach der Cd-Absättigung der Leber wurden im Tierexperiment andere Organschäden festgestellt.

Zur Bestimmung der Leber-Funktion haben sich die bisher angewandten klinischen Tests von GOT, GPT, LDH und alkalischer Phosphatase als wenig aussagekräftig erwiesen (Piscator, 1976; Friberg, 1974).

Bei der Untersuchung von 27 Kupferschmieden fanden Scott und Mitarbeiter (1976) kaum Abweichungen der Leberfunktionen. Lediglich bei 5 Arbeitern zeigte sich eine erhöhte Aktivität der Alanin-Aminotransferase.

Sato und Mitarbeiter (1978 b) untersuchten im Tierexperiment die Cd-Toxizität auf die Leber-Mitochondrien. In vitro blockierte Cd zahlreiche Enzyme mit funktionellen Sulfhydryl-Gruppen, reduzierte die Anzahl der Zellbestandteile und unterdrückte die oxidative Phosphorylierung. Beim in

vivo Experiment mit Ratten änderten sich in den Mitochondrien die Aktivitäten der Oxidierung und Phosphorylierung abhängig von Alter und Allgemeinzustand der Tiere. Bei oraler Cd-Gabe stieg bei jungen Ratten die Konzentration der Cytochrome aa_3, b und c in den Leber-Mitochondrien. In isolierter Rattenleber konnte die mitochondriale Atmungskette bei hohen Cd-Konzentrationen komplett inhibiert werden.

Die Reproduktionsorgane (Hoden, Ovarien) zeigen sich im Tierexperiment als äußerst empfindlich gegenüber der akuten Cd-Vergiftung. Bei den meisten Säugetieren führt Cd innerhalb kurzer Zeit zur Hoden-Nekrose und zum Absterben der Spermien. Ein ähnlicher Effekt ist beim Menschen zu erwarten, wurde aber bisher noch nicht berichtet. Die akute Hoden-Nekrose kann verhindert werden durch Gaben von Zink, Selen, Kobalt, Thiol-Verbindungen, Metallothionein oder durch eine Vorbehandlung mit sehr kleinen Cd-Dosen.
Bei chronischer Cd-Belastung zeigen sich im Tierexperiment leichte Hodenveränderungen. Beim Menschen wurde bisher nichts Adäquates gefunden (Friberg, 1974; Buell, 1975; Kawai, 1976).

Als Nebenbefunde bei Itai-Itai-Patienten sind Pankreas-Funktionsstörungen und eine chronische Gastroenteropathie mit Malabsorption festzustellen. Histologisch finden sich eine Atrophie der Dünndarmzotten und entzündliche Schleimhautveränderungen (Friberg, 1974). Im Tierexperiment stellten sich nach mehrmaliger Cd-Gabe Pankreas-Nekrosen ein (Kawai, 1976).

Bei Cd-Arbeitern wurde beobachtet: ein langsamer Verlust des Geruchsinnes und teilweise eine gelbliche Verfärbung der Schneidezahnhälse (Berufsgenossenschaft, 1977). Unspezifische Symptome wie: Appetitmangel, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Zunahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Tremor und Schwitzen, wurden bei Cd-exponierten Arbeitern beschrieben (Cumbrowski, 1975; Friberg, 1974).

6. Carcinogene, teratogene und genetische Wirkungen

6.1. Carcinogenität

Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, daß Cd jeweils an der Injektionsstelle Sarkome hervorrufen kann. Weiter traten auch Neoplasien und Hyperplasien an den Leyding'schen Zellen des Hodens auf, die durch gleichzeitige Verabreichung von Zink-Acetat verhindert werden konnten. Bei anderen Applikationsarten konnte keine carcinogene Wirkung nachgewiesen werden (Friberg, 1974; Norseth, 1976).

Nach einer epidemiologischen Übersicht von Hernberg (1976) ist es wahrscheinlich, daß beim Cd-exponierten Arbeiter das Krebsrisiko für Prostata, Niere und eventuell auch der Lunge überdurchschnittlich hoch liegt.
Morgan (1970, zit. nach Friberg und Mitarbeiter, 1974) fand bei Patienten, die an Lungenkrebs verstarben, deutlich erhöhte Cd-Konzentrationen in Leber und Niere gegenüber der Kontrollgruppe. Ein kausaler Zusammenhang zur inhalativen Cd-Exposition ließ sich jedoch nicht schlüssig herstellen, da die erhöhten Cd-Konzentrationen in Leber und Niere auch durch starkes Rauchen zu erklären wären.
Neuere Untersuchungen über Lungenkrebs liegen nicht vor.

Lemen und Mitarbeiter (1976, zit. nach Hernberg, 1976) untersuchten 292 Arbeiter einer Cd-Schmelzerei und fanden vier Fälle von Prostata-Krebs, deutlich erhöht gegenüber einer statistischen Wahrscheinlichkeit von 1,15.

Kolonel (1976) verglich 64 Patienten mit Nierenkrebs mit 197 nicht-maligne Erkrankten. Zwischen Nierenkrebs und der Cd-Exposition zeigte sich eine signifikante Korrelation, zudem fand sich ein synergistischer Effekt zwischen beruflicher Exposition und dem Zigarettenrauchen.

Neue Ergebnisse von Karcioglu und Mitarbeitern (1978) weisen in die gleiche Richtung. Die Cd-Konzentrationen wurden gemessen in neoplastischen und normalen Nieren. Dabei war auffällig, daß Cd, normalerweise nachweisbar in den Tubuluszellen, nicht im Tumorgewebe auftrat. Zugleich war in den Tumorzellen die Zinkkonzentration erniedrigt.

Die internationale Gesellschaft für Krebsforschung (IARC, 1976) unterstrich auf ihrer Tagung in Lyon (1976) das erhöhte Prostata-Krebs-Risiko für Cd-Oxid exponierte Arbeiter.

Murray und Flessel (1976) verglichen carcinogene und nichtcarcinogene Metalle in vitro. Bei der synthetischen Polyribonucleotid-Bildung wurde durch Cd-Chlorid eine falsche Basen-Paarung induziert.

Hidalgo und Mitarbeiter (1978) konnten in Mäusen mit Hepatomen stark erniedrigte Zinkwerte in der Leber nachweisen. Mäuse mit diesem Tumor akkumulierten Cd auffallend stark in der Leber, wo es an Thionein gebunden wurde. Die Tumorzellen nahmen Cd-Thionein verstärkt auf und bildeten zugleich weiteres Thionein bei zusätzlicher Cd-Exposition. Die de novo Synthese von Metallothionein spielt nach Ansicht der Autoren eine wichtige Rolle in der Wachstums-Kontrolle von Krebszellen.

6.2. Mutagenität und Teratogenität

Bui und Mitarbeiter (1975) verglichen die Chromosomen von schwedischen Cd-Arbeitern, Itai-Itai-Patienten und japanischen Kontrollpersonen. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen wurden dabei keine Cd-bedingten Abweichungen festgestellt. Jedoch traten bei den Japanern insgesamt gehäuft chromosomal abnormale Zellen auf.

Shiraishi (1975) stellte bei zytogenetischen Studien von 12 Itai-Itai-Patienten gehäuft Chromatid-Aberrationen fest. Aneuploide Zellen traten bei diesen Patienten vermehrt auf im Vergleich zu Kontrollpersonen.

Deknudt und Leonard (1975) untersuchten die Leukozyten von 23 Arbeitern, die langjährig Cd-Rauch und Staub ausgesetzt waren. Dabei hatte ein hoher Anteil schwere Chromosomen Anormalien wie: Chromatid-Austausch, Störung der Spiralenbildung, Chromosomen-Translokationen, Ringbildungen, dezentrische Chromosomen. Die Anzahl der gesamten strukturellen Aberrationen war jedoch geringer im Vergleich mit einer Arbeitergruppe, die hauptsächlich Zink-exponiert war.

Die Chromosomen-Analysen von Bauchinger und Mitarbeitern (1976, zit. nach IARC, 1976) bestätigen die chromosomalen Auffälligkeiten. In den Lymphozyten von 24 Arbeitern einer Zink-Hütte wurden signifikant gehäuft strukturelle Chromosomen-Aberrationen gefunden.

Über eine teratogene Wirkung von Cd auf Mäuse berichten Friberg und Mitarbeiter (1974); angeborene Abnormalitäten traten überdurchschnittlich gehäuft auf (Fishbein, 1974).

Rohrer und Mitarbeiter (1978) wiesen an schwangeren Ratten nach, daß sich eine einzige Cd-Verabreichung (2 mg/kg), am 20. Gestationstag injiziert, auf die Feten direkt auswirkt. Im fetalen Gehirn fanden die Autoren Vakuolen in den Endothelzellen der Kapillaren.

Die vorliegenden Arbeiten sprechen in der Mehrzahl für eine krebserzeugende Wirkung von Cd und seinen Verbindungen. Zur weiteren Abklärung sind umfangreiche epidemiologische Arbeiten und Langzeitstudien von Nöten.
Aus den sehr wenigen und widersprüchlichen genetischen Studien läßt sich eine Mutagenität von Cd nur unbefriedigend belegen.

7. Gesundheitsschäden durch Cadmium

7.1. Die Itai-Itai-Krankheit in Japan

Der Begriff Itai-Itai-Krankheit wurde 1955 von Dr. Hagino geprägt. Seit Jahren waren im Gebiet der Stadt Fuchu, Toyama Präfektur, sehr schmerzhafte Knochenerkrankungen epidemisch aufgetreten. Nach umfangreichen epidemiologischen und klinischen Studien erklärte das japanische Gesundheitsministerium, 1968, die chronische Cd-Vergiftung als Ursache für die Itai-Itai-Krankheit. Diese Erklärung löste starke soziale, politische und ökonomische Konflikte aus. Bei nachgewiesenem kausalen Zusammenhang zwischen einer Umweltverschmutzung durch Cd und dem Entstehen der Itai-Itai-Krankheit konnten von den Betroffenen entsprechende Schadensersatzklagen an die Cd-Industrie gerichtet werden. Daraufhin folgende Untersuchungen sahen in der Itai-Itai-Krankheit primär eine Vitamin-D-Mangelkrankheit, durch Fehlernährung bedingt (Takeuchi, 1973; Nomiyama, 1973; Kajikawa, 1974; alle zit. nach Nogawa, 1975). Neuere Ergebnisse belegen jedoch die primäre Verursachung durch eine orale Cd-Belastung (Nordberg, 1976; Nogawa, 1978).

Das Krankheitsbild erhielt seinen Namen Itai-Itai (ouch-ouch-disease) von den äußerst schmerzhaften Skelettveränderungen mit Auftreten von Spontanfrakturen und erheblichen Skelettdeformationen. Als typische weitere Symptome werden Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Beinen, Druckschmerzhaftigkeit der Knochen und Watschelgang beschrieben. Im fortgeschrittenen Stadium kann es schon beim Husten zu spontanen Rippenfrakturen kommen. Betroffen sind hauptsächlich mehrgebärende Frauen in der Menopause. Diese Knochenveränderungen werden nach umfangreichen Studien von Friberg und Mitarbeitern (1974) als renal bedingte, Vitamin-D-resistente Osteomalazie gedeutet.

Laboruntersuchungen zeigten im Blut eine hypochrome Anämie, erniedrigte Calcium-Spiegel bei gleichzeitig erhöhter alkalischer Phosphatase. Im Urin fanden sich gehäuft Proteine, Glukose und Aminosäuren (Kjellström, 1976; Friberg, 1974).

In einer epidemiologischen Studie stellte Kjellström (1976) den Zusammenhang zwischen der Proteinurie und der chronischen Cd-Exposition heraus. Als empfindlichster Indikator erwies sich dabei $ß_2$-Mikroglobulin vom Retinol-bindenden Typ. In japanischen Gebieten mit Zink und Kupfer-Minen und entsprechenden Schmelzwerken, Fuchu, Ikuno, Tsushima und Kakehashi, war die Umweltbelastung durch Cd am höchsten. Die Durchschnittswerte für unpolierten Reis lagen bei 0,4-0,6 µg Cd/g, Trockengewicht. Entsprechend gehäuft trat auch eine Proteinurie in der Altersgruppe der 40-50 Jährigen auf.

Nogawa und Mitarbeiter (1978) bestätigen durch ihre Untersuchungen im Kakehashi Flußbecken die oberen Zusammenhänge. Retinol-bindende Proteine und hohe Cd-Urin-Werte (10 µg/l) traten bei den Altersgruppen zwischen 60-69 Jahren auf, die über Jahrzehnte Cd-kontaminierten Reis (0,6 µg/g) gegessen hatten.

In einer epidemiologischen Studie wurden 156 japanische Bauern von Kojima und Mitarbeitern (1977) untersucht. In dem Cd-belasteten Gebiet (Kosaka, Akita Präfektur) lag die durchschnittliche tägliche Cd-Aufnahme bei 150 µg. Deutlich erhöht gegenüber der Kontrollgruppe waren die Urinwerte 7,5 µg/l (2 µg/l) und das Auftreten einer tubulären Proteinurie 14% (3%). Mit dem Patientenalter und der Expositionszeit nahmen auch die Fälle der tubulären Proteinurie zu.

Kjellström und Mitarbeiter (1977 b) untersuchten 138 Bauersfrauen in einem Cd-belasteten Gebiet der Toyama Präfektur. Dieser Landstrich um den Jintsu-Fluß ist bekannt durch das Auftreten der ersten Itai-Itai-Fälle. Alle biochemischen Parameter bestätigen die chronische Cd-Vergiftung durch den kontaminierten Reis.

Bei der Urinanalyse von 42 Itai-Itai-Patienten konnten Shiroishi und Mitarbeiter (1977) durch Methodenvergleiche nachweisen, daß die Proteinurie der Patienten tubulär bedingt war. Gegenüber den Referenzgruppen waren die $ß_2$-Mikroglobuline 100-300 fach erhöht, die Cd-Urinkonzentrationen betrugen 22,4 µg/g Kreatinin (4,9 µg/g).

Ein Hauptargument der Forschergruppen, die sich gegen eine Cd-Verursachung der Itai-Itai-Krankheit richteten, war das begrenzte Auftreten der Krankheitsfälle rund um den Jintsu-Fluß. In anderen, gleichfalls Cd-belasteten,Gebieten konnten bisher keine Itai-Itai-Erkrankungen gefunden werden.

Nogawa und Mitarbeiter (1975) legten inzwischen Krankenberichte von 5 Frauen vor mit einem erworbenen Fanconi Syndrom aus dem Gebiet des Ichi-Flusses, Hyogo Präfektur. Nach umfassenden klinischen Untersuchungen ließ sich belegen, daß es sich hier um Itai-Itai-Erkrankte handelt.

Trotz dieser neueren Ergebnisse kam Tsuchiya (1976 b) in seiner Übersichtsarbeit zu dem Schluß, daß zumindest nicht alle Fälle der Itai-Itai-Krankheit durch eine Cd-Umweltbelastung zu erklären seien, sondern vielmehr durch Mangelernährung und fehlender UV-Bestrahlung verursacht wurden. Cd als zusätzlich belastender Faktor für die Itai-Itai-Krankheit kann seiner Meinung nach aber nicht völlig ausgeschlossen werden.

Im klaren Widerspruch dazu konnten Saito und Mitarbeiter (1977 a) in einer epidemiologischen Studie in der Akita Präfektur die tubulären Nierenschäden von 33 Bewohnern diagnostizieren als Folgen einer chronischen Cd-Umweltvergiftung.

Veröffentlichungen, die einen direkten Zusammenhang zwischen einer Cd-Umweltbelastung und der Itai-Itai-Krankheit leugnen, sind inzwischen sehr selten geworden. Die Fakten für eine kausale Bedingung sind mittlererweile so zahlreich und offenkundig, daß forcierte andere Interessen zunehmend hintenanstehen müssen.

7.2. Epidemiologische Untersuchungen in Nordamerika und Europa

Außerhalb Japans sind bisher keine Fälle der Itai-Itai-Krankheit beschrieben worden. Jedoch haben die Erfahrungen der chronischen Cd-Vergiftung in der Toyama Präfektur weitere epidemiologische Studien in den USA und Europa angeregt. In der näheren Umgebung von Blei-, Kupfer- und Zink-Schmelzwerken wurden systematisch Luft und Boden, sowie Organkonzentrationen in Tier und Mensch gemessen. Der Cd-Staubniederschlag und die Cd-Luftkonzentrationen zeigten sich dabei direkt abhängig von der Windrichtung gegenüber dem Schmelzwerk. Die belasteten Böden wiesen 33 $\mu g\ Cd/m^2 \cdot$ Tag auf, gegenüber 1,7 $\mu g\ Cd/m^2 \cdot$ Tag auf den unbelasteten Kontrollböden (Dorn, 1975).

Baker und Mitarbeiter (1977) bestimmten bei 1774 Kindern, die neben Blei- und Zink-Schmelzwerken lebten, die Cd-Belastung. In den Haaren der 1-5 Jährigen zeigten sich erhöhte Cd-Werte, die für eine starke externe Belastung spre-

chen. Die Cd-Blutwerte waren neben zwei Zink-Schmelzwerken erhöht. Die Belastung erfolgte über Luft, Boden und Staubniederschlag.

Wysowski und Mitarbeiter (1978) fanden in Denver, Colorado, erhöhte Luft-Cd-Konzentrationen im 1 km Umkreis eines Cd-Schmelzwerkes, 23 ng/m^3 gegenüber 3 ng/m^3 im Kontrollgebiet. Im Blut und Urin von 250 Personen im Umfeld fanden sich jedoch keine Anzeichen für eine erhöhte Cd-Belastung. Dies verwundert nicht, weil nur etwa 1% der Cd-Aufnahme über die Atemluft erfolgt und die Amerikaner sich selten von vorwiegend lokalen Produkten ernähren.

In Schweden fanden Elinder und Mitarbeiter (1978) im Urin von 132 Personen eine altersabhängige Steigerung der Cd-Ausscheidung von 0,25 auf 0,40 µg/Tag; ein direkter Zusammenhang zur Cd-Nierenkonzentration konnte aufgezeigt werden.

Machata (1975) untersuchte die Normalgehalte von Cd in der Wiener Bevölkerung. Der Mittelwert von 150 Probanden ergab einen Cd-Blutspiegel von 159 µg/l. Dieser extrem hohe Wert liegt 10-20 fach über den in der Literatur berichteten Daten. Der Autor erklärt den vermehrten Cd-Gehalt mit einer verstärkten Verwendung von Cd in industriell gefertigten Gebrauchsgütern.

In einer breit angelegten epidemiologischen Studie wurden von Buchet und Mitarbeitern (1978) 474 europäische schwangere Frauen untersucht. Im Vergleich von mütterlichem und umbilikalem Blut zeigte sich, abhängig von der Umweltbelastung im Wohngebiet, eine Blei-Anreicherung im mütterlichen Blut, die teils auf das kindliche Blut weitergegeben wurde, jedoch keine entsprechende Cd-Anreicherung. Bei Raucherinnen war die Cd-Blutkonzentration deutlich erhöht.

Im Rahmen der selben Studie fanden Roels und Mitarbeiter (1978) in der Plazenta der Frauen durchschnittliche Cd-Werte von 0,01 µg/g, Naßgewicht. Die Plazenta konzentrierte das Cd auf 10-fach höhere Werte gegenüber dem Blutspiegel. Die Schwermetallkonzentrationen in der Plazenta zeigten keinen Zusammenhang zum Wohngebiet, Beruf oder Alter der Mutter.

Dazu Widersprüchliches berichten Thürauf und Mitarbeiter (1975 b) aufgrund ihrer Messungen an 179 Plazenten. Die mittlere Plazenta-Konzentration lag demnach bei 0,15 µg/g, Naßgewicht, also etwa 15-fach höher. Die 179 Frauen wohnten in verschieden stark industriell belasteten Gebieten der BRD. Zwischen den mittleren Cd-Gehalten der Plazenten aus dem Ruhrgebiet und denen des bayerischen Waldes ergaben sich signifikante Unterschiede.

Zu vergleichbaren Ergebnissen wie in der oben berichteten Studie von Baker und Mitarbeitern (1977), kamen bei einer Untersuchung von 400 Kindern in der BRD, Rosmanith und Mitarbeiter (1975). Kinder aus nächster Umgebung zu einem Blei-, Zink- und Cd-Industriegebiet hatten signifikant höhere Cd-Haar-Konzentrationen. Die Ergebnisse lassen Rosmanith vermuten, daß die Cd-Aufnahme durch gleichzeitige Bleiexposition beeinflußt wird.
Neuere Cd- und Blei-Belastungen von Menschen und Umwelt wurden im Frühjahr 1980 publik. Im Gebiet um Goslar im Unterharz stieg die Cd-Belastung weit über die zulässigen Höchstwerte (Höchstwerte in Klammern):
Cd-Gehalt der Luft 40 ng/m^3 (20 ng/m^3); Bodenkonzentrationen bis 200 mg/kg (5 mg/kg); Konzentrationen in Kartoffeln 350 µg/kg (80 µg/kg), im Kopfsalat 2600 µg/kg (100 µg/kg).

Die starke Cd-Belastung wurde durch die naheliegenden Blei-, Kupfer-, Zinkoxyd- und Zink-Hütten erklärt. Erste Untersuchungen der angrenzenden Bewohner zeigten deutlich er-

höhte Blei- und Cd-Konzentrationen im Blut (U. Rühling, 1980; "Reinhaltung der Luft", Sozialministerium Niedersachsen, Nr. 5, 1979; Süddeutsche Zeitung Nr. 117, Mai 1980).

7.3. Aktuelle Cadmium-Vergiftung in Großbritannien

Im Januar 1979 wurden die Dorfbewohner von Shipham, Somerset, vom britischen Umwelt-Department informiert, daß ihr Dorf durch die nahegelegene Zink-Mine stark Cd-belastet sei. Die Bevölkerung erhielt Anweisung, das Rauchen zu unterlassen und lokal angebautes Gemüse bis auf weiteres nicht mehr zu essen. Dieser Vorfall erregte in der Öffentlichkeit, der nationalen und internationalen Presse großes Aufsehen, mit alarmierenden Schlagzeilen. Vergleiche zur Itai-Itai-Krankheit in Japan wurden gezogen.

Harvey und Mitarbeiter (1979) untersuchten mittlererweile 21 Personen zwischen 40-62 Jahren, die im stärksten kontaminierten Gebiet von Shipham lebten. Mit einer in vivo Neutronen-Aktivierungs-Analyse stellten die Autoren bei diesen Dorfbewohnern mittlere Cd-Leberkonzentrationen von 11 µg/g fest, im Vergleich zu 2,2 µg/g bei Kontrollpersonen.

Nach einer Expertise von Friberg (1979) sind diese Leber-Konzentrationen alarmierend, zudem da Spitzenwerte von 28 µg/g gemessen wurden. Solchen Leberwerten entsprechen Cd-Nieren-Konzentrationen von mindestens 200-300 µg/g, Naßgewicht.
Laut WHO (1972) liegen die kritischen Cd-Grenzen der Nierenrinde, ab denen eine tubuläre Proteinurie zu erwarten sind, zwischen 100-300 µg/g. In höheren Altersgruppen der Bewohner Shiphams traten auch einige Fälle von erhöhter $ß_2$-Mikroglobulinausscheidung auf. Shipham ist der erste Fall außer-

halb Japans, wo in der nicht beruflich exponierten Bevölkerung so hohe Cd-Konzentrationen auftraten, daß Symptome einer Cd-Vergiftung zu erwarten sind (Friberg, 1979).

Carruthers und Smith (1979) stellten bei 22 von 31 Bewohnern Shiphams erhöhte Cd-Blutkonzentrationen fest, weiterhin auch klinische Auffälligkeiten wie: Hochdruck und biochemische Anzeichen renaler Nierenschäden.
Nach Angaben dieser Autoren lag die Cd-Bodenkonzentration in Shipham zwischen 60 und 998 µg/g, verglichen mit etwa 60 µg/g im Gebiet von Toyama, Japan, mit Itai-Itai-Erkrankungen und 36 µg/g in München, Großlappen. Unbelastete Böden enthalten weniger als 1 µg Cd/g.
Noch extremer waren die Cd-Werte im lokal angebauten Gemüse. Sie stiegen bis auf 7,3 µg/g Trockengewicht verglichen mit den Reiskonzentrationen von 0,37-3,36 µg/g in der Toyama Präfektur und den Weizenkonzentrationen von 1,3 µg/g in München, Großlappen (siehe Kapitel 3, Vorkommen).

Nach Meinung der bisherigen Untersucher kann das Ausmaß der Cd-Belastung in Shipham ohne weitere Forschungsergebnisse noch nicht genügend beurteilt werden. Von dem Verzehr der lokalen Gartenprodukte und vom Rauchen raten alle Autoren dringlich ab.

7.4. Cadmium am Arbeitsplatz

Bei Cd-exponierten Arbeitern zeigen die Organkonzentrationen und andere biochemische Parameter höhere Cd-Werte als bei epidemiologisch belasteter Bevölkerung. Arbeiter nehmen das Cd vorwiegend respiratorisch auf, während sonst das Cd über die Nahrungskette in den Körper gelangt.
Bei Cd-Arbeitern wurde bisher nicht das Vollbild der Itai-

Itai-Krankheit festgestellt, wie z.B. eine renal bedingte Osteomalazie mit Spontanfrakturen. Hauptgrund dürfte die günstigere Ernährungslage sein, weiterhin: geringere Expositionsdauer und vorwiegende Beschäftigung männlicher Arbeiter.
Auf die mögliche kanzerogene Wirkung von Cd am Arbeitsplatz wurde bereits im Kapitel 6 eingegangen (Lehnert, 1976).

Bei der Untersuchung von 240 Arbeitern einer Batterie-Fabrik, die einer Cd-Luftkonzentration von 50/ug/m^3 ausgesetzt waren, stellten Kjellström und Mitarbeiter (1977) eine gehäufte $ß_2$-Mikroglobulinausscheidung fest, erstes Anzeichen für eine tubuläre Nierenschädigung (Scott, 1976).

Lauwerys und Mitarbeiter (1976) untersuchten 100 Cd-Arbeiter und konnten bei geringgradig exponierten Arbeitern eine gute Korrelation zwischen Beschäftigungsdauer und der Cd-Urin-Konzentration nachweisen. Bei den stark Cd-belasteten Arbeitern waren Cd-Blut- und Cd-Urin-Werte ein brauchbarer Parameter für die Expositionsintensität, nicht jedoch für die Expositionsdauer (vergleiche Kapitel 4, Ausscheidung).

Hansen und Mitarbeiter (1977) verglichen die Beschäftigungsdauer von 55 Cd-Arbeitern mit dem Anstieg der Urin-Proteine. Dabei erwies sich Albumin als der empfindlichste und aussagekräftigste Parameter.

Zu gleichen Ergebnissen kamen Bernard und Mitarbeiter (1976) bei 18 Arbeitern einer Cd-produzierenden Fabrik. Weiter fanden die Autoren stark erhöhte Cd-Blutwerte, 24,7/ug/l und Cd-Urin-Konzentrationen von 27,5/ug/g Kreatinin.

Cernik und Sayers (1975) analysierten ähnlich hohe Cd-Blut-Werte bei 14 Pigmentfabrik-Arbeitern (26,6/ug/l) und bei 8 Arbeitern einer Cd-Schmelzerei (52/ug/l).

Cd-Rauch führte dabei zu höheren Cd-Blutwerten als Cd-Staub. Die Cd-Blutkonzentration erwies sich dabei als brauchbarer Parameter für die momentane Cd-Belastung am Arbeitsplatz.

Tsuchiya (1976 a) untersuchte die Proteinurie von 5 Cd-Arbeitern über einen Zeitraum von 10 Jahren. Nach Beendigung der beruflichen Exposition erwies sich die Proteinurie bei 3 Arbeitern als reversibel, eine leichte Anämie und andere biochemische Parameter kehrten ebenfalls zu Normalwerten zurück.

In seinen Empfehlungen für die arbeitsmedizinische Überwachung von Cd-Exponierten gibt Buckup (1975) Kriterien für die klinische Untersuchung an. Dabei ist jedoch die kritische Grenze für die Cd-Urinkonzentration mit 100 bzw. 50 /ug Cd/l als zu hoch angesetzt.

Aufgrund der neueren Erkenntnisse über Cd am Arbeitsplatz gab das britische Komitee für Arbeitsmedizin (BOHS, 1977) Untersuchungstechniken und maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen heraus, die am Ende des Kapitels 8 näher erläutert werden.

8. Dosis - Wirkungsverhältnisse

Die Erstellung von Dosis - Wirkungsbeziehungen für Cd ist bei dem gegenwärtigen Wissensstand nur bedingt durchführbar. Zwar ist die Messung der Cd-Konzentrationen in der umgebenden Luft und in den Nahrungsmitteln heute relativ zuverlässig möglich, aber ein Unsicherheitsfaktor bleibt die tatsächliche Cd-Resorption und auch die Wiederausscheidung. Alle Angaben und kinetische Modelle fußen deshalb notwendigerweise teils auf noch unbewiesenen Voraussetzungen (Kjellström und Nordberg, 1978; Nomiyama, 1976 b).

Dosis

Die Cd-Aufnahme erfolgt durch Nahrung, Wasser, Luft und Zigarettenkonsum. Für die beruflich nicht exponierte Bevölkerung spielt die Belastung über die Nahrung die Hauptrolle, während die Zufuhr durch die Atemluft normalerweise unter 1% beträgt. In der BRD ist mit einer täglich resorbierten Cd-Dosis von 2-4 µg zu rechnen (Sartorius, 1977; siehe Kapitel 4.2., Aufnahme). Indikatoren für die Höhe der Belastung können die Konzentrationen in den Körperflüssigkeiten darstellen. Die Korrelationen zwischen den Cd-Werten in Blut, Urin und Organen wurden bereits im Kapitel 4.5. besprochen.

Wirkung

Im Kapitel 5 wurden die Einzelwirkungen diskutiert; dabei erwies sich die Lunge als kritisches Organ für die akute Cd-Inhalation und die Niere für die chronische Cd-Exposition.

8.1. Dosis - Wirkungsbeziehung für die Lunge

Bei industrieller Cd-Exposition wurden akute Cd-Vergiftungen mit Lungenödem und Pneumonitis berichtet, sowie chronische Wirkungen in Form eines Emphysems. Die tatsächlich aufgenommene Dosis kann nachträglich nur mit großer Unsicherheit ermittelt werden. Nach den vorhandenen Daten und im Vergleich zum Tierexperiment kalkulierten Friberg und Mitarbeiter (1974) für den Menschen eine letale Cd-Oxid-Rauch Dosis von etwa 2500 mg/m^3 pro Minute. Diesem Dosis-Zeit-Produkt entspricht eine Exposition von 5 mg/m^3 über 8 Stunden. Einen Höchstwert schlug neuerdings das britische Komitee für Arbeitsmedizin vor (BOHS, 1977). Für eine kurzzeitige Exposition, Special Short Exposure Limit, SSEL, empfiehlt das Komitee 2 mg Cd/m^3 über maximal 10 Minuten, höchstens einmal pro Tag.

Um einen Zusammenhang zwischen der chronischen inhalativen Cd-Exposition und einem Lungenemphysem herstellen zu können, fehlen ausreichende Daten. Friberg und Mitarbeiter (1974) kommen in ihrer Übersicht zu dem Schluß, daß auch Konzentrationen unter dem derzeit gültigen MAK-Wert von 100 µg Cd-Oxid/m^3 bei chronischer Einwirkung über viele Jahre, letztlich Lungenschäden verursachen können.
Nach Untersuchungen von Lauwerys und Mitarbeitern (1974) liegt die kritische Raumluftkonzentration für die chronische Einwirkung von Cd-Dampf oder Staub mit einer Teilchengröße von weniger als 5 µg für 8 Stunden/Tag über 20 Jahre bei ca. 20 µg Cd/m^3.

8.2. Dosis - Wirkungsbeziehung für die Niere

Gegenüber der chronischen Cd-Einwirkung stellt die Niere das empfindlichste Organ dar. Die Cd- Konzentrationen in der Nierenrinde werden deshalb verwendet als kritische Schwellenkonzentration für die ökologische und berufliche Cd-Aufnahme. In der Literatur wurden zur Erstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung zwei verschiedene Ansätze entwickelt. Der eine stützt sich auf biochemische Effekte (Proteinurie), die ab einer bestimmten Belastung auftreten; der andere Ansatz geht von einer kritischen Nierenkonzentration (200 µg Cd/g) aus und rechnet hoch, welche Cd-Exposition zu dieser Konzentration führt. Für die verschiedenen Stadien der Nierenfunktionsstörungen liegen derzeit noch keine Dosis-Wirkungsbeziehungen vor.

Verschiedenste Tierexperimente zeigen, daß bei Nierenrindenkonzentrationen über 200 µg Cd/g Naßgewicht, tubuläre Funktionsstörungen und/oder histopathologische Nierenveränderungen auftreten (Nordberg, 1976; Kawai, 1976; Nomiyama, 1976 a, 1976 b; Kjellström, 1978 a).
Tierexperimente ergaben aber andererseits, daß ab einem gewissen Zeitpunkt der Cd-bedingten Nierenschädigung die Cd-Konzentrationen in der Niere wieder langsam zurück gehen. Gleichzeitig steigen dann die Cd-Urinwerte sprunghaft an. Bleibt die Cd-Exposition bestehen, so akkumuliert das Cd weiterhin in der Leber, bei fortwährendem Absinken in der Niere. Entsprechend ist die Leber dann auch ein besserer Indikator für die gesamte aufgenommene Cd-Menge (Nordberg, 1976).

Aufgrund von Nierenautopsien an Itai-Itai-Patienten und exponierten Arbeitern, kam die Arbeitsgruppe um Friberg (1974) zu dem vorläufigen Ergebnis, daß ab 200 µg Cd/g Nierenrinde im Menschen nachweisbare Nierenfunktionsstörungen auftreten können (Friberg, 1979).

Neuere Untersuchungen von Roels und Mitarbeitern (1979) und Lauwerys (1978) bestätigen im wesentlichen diesen Schwellenwert. Aus 231 Cd-Arbeitern mit normalen Nierenfunktionen wurden drei Gruppen gebildet (50., 90. und 95. Percentile der Cd-Nierenrinden-Konzentration) und die Nieren-, Leber- und Urinkonzentrationen verglichen.

Tabelle (10):
Nieren-, Leber- und Urinkonzentrationen bei 231 Cd-Arbeitern (Roels und Mitarbeiter, 1979):

	Gruppe		
	I	II	III
Nierenrinde /ug/g	87	200	248
Leber /ug/g	17	39	48
Urin /ug/g Kreatinin	3,5	16	23

Wie aus der Tabelle (10) ersichtlich ist, bestanden gute Korrelationen zwischen den Leber- und Nierenspiegeln ($r = 0{,}48$; $p < 0{,}001$) und zwischen log Cd-Urin und den Nierenspiegeln ($r = 0{,}54$; $p < 0{,}001$).
Bei den Arbeitern ohne nachweisbare Nierenfunktionsstörung fanden diese Autoren die höchsten Nierenrinden-Konzentrationen. Entsprechend definierte diese Arbeitsgruppe den Schwellenwert (200-250 /ug Cd/g) als höchste Gewebekonzentration bei Personen ohne auffindbare Nierenstörungen. Unter diesen Voraussetzungen korreliert die Cd-Nierenkonzentration gut mit den Cd-Urinwerten.
Demnach wurde die kritische Cd-Urinkonzentration auf 10 bis 15 /ug/g Kreatinin angesetzt.

Brown und Mitarbeiter (1978) lehnen aus ökologischen Überlegungen heraus, einen so hoch angesetzten Schwellenwert von 200 ug/g ab, weil der Begriff Schwellenwert impliziere, daß darunter keine toxischen Schäden auftreten würden. Entsprechend dem derzeitigen Wissensstand schlagen die Autoren einen kritischen Grenzwert von 50 ug Cd/g Nierenrinde vor.

Die WHO (1978) sieht den kritischen Grenzwert, ab dem beim Menschen eine tubuläre Proteinurie auftreten kann, zwischen 100 und 300 ug Cd/g Nierenrinde, Naßgewicht.

8.3. Hochrechnung über die notwendige Cd-Dosis zum Erreichen von 200 ug/g in der Nierenrinde.

Trotz der am Anfang des Kapitels erwähnten Unsicherheiten über Cd-Aufnahme und Ausscheidung halten wir eine solche Hochrechnung von Nutzen, weil anhand dieser Daten die wichtigen Größenordnungen für die Cd-Belastungen ersehen werden können.
Der Hochrechnung von Friberg und Mitarbeitern (1974) liegen Annahmen zugrunde, die nur teilweise durch Humandaten belegt werden können. Ausgegangen wird von einem Ein-Kompartiment-Modell (Nierenkonzentration), in dem drei variable Größen berücksichtigt werden: tägliche Aufnahme, Body-Burden-Ausscheidung (in %) und die Expositionszeit.
Vorausgesetzt wird weiterhin: 1/3 der Body-Burden liegt in der Niere, die Nierenrinden-Konzentration liegt 50% über den durchschnittlichen Nierenwerten, gastrointestinal werden 4,5% resorbiert, die inhalative Resorptionsrate beträgt 25%, die Ausscheidungsrate variiert nicht in Abhängigkeit zur Body-Burden.
Mit der Angabe von zwei verschiedenen biologischen Halbwertszeiten von 18 und 38 Jahren - entsprechend einer

Ausscheidungsrate von 0,01% und 0,005% - wurden die differenten Daten in der Literatur berücksichtigt (Kjellström, 1976).

Die in der nebenstehenden Tabelle (11) errechneten kritischen Durchschnitts-Konzentrationen in Nahrungsmitteln von 0,4-0,6 µg/g wurden bereits überschritten im Reis (0,4-3,4) der Toyama Präfektur, dem Weizen (1,3) von München-Großlappen, im Kopfsalat (2,6) von Goslar/Harz und im Gemüse (7,3) von Shipham in England (siehe Kapitel 7.1-7.3).

Die errechnete kritische Luftkonzentration am Arbeitsplatz von 11-25 µg/m^3 liegt beträchtlich unter dem derzeit gültigen MAK-Wert von 100 µg/m^3.

Tabelle (11) (nach Nordberg, 1976; Friberg, 1974): Notwendige Cd-Exposition zum Erreichen einer Nierenrinden-Konzentration von 200 µg Cd/g, Naßgewicht.

Annahmen	Expositionszeit (Jahre)	zugrundegelegte Halbwertszeiten: 38 Jahre	18 Jahre
		Tägliche Cd-Resorption (µg)	
konstante tägliche Cd-Resorption über den ganzen Expositionszeitraum	10	36	39
	25	16	20
	50	10	13
		Luftkonzentration am Arbeitsplatz (µg/m^3)	
25% pulmonäre Resorption, 10 m^3 Inhalation pro Tag, 225 Arbeitstage im Jahr	10	23	25
	25	11	13
		Tägliche Cd-Aufnahme (µg)	
Nahrungsaufnahme für einen 50-jährigen Menschen, 10.500 Joule/Tag	50	250	360
		Entsprechende Durchschnitts-Konzentration der Nahrung (µg/g)	
Gesamtmenge (Naßgewicht) der täglich aufgenommenen Nahrung durchschnittlich 600g	50	0,4	0,6

Das angeführte Ein-Kompartiment-Modell wurde neuerdings verfeinert durch ein sehr komplexes Acht-Kompartimente-Modell von Kjellström und Nordberg (1978). Unterschiedliche Ausscheidungsraten und nach Organen differenzierte biologische Halbwertszeiten führten zu genaueren Aussagen. Nach diesen Berechnungen sind zum Erreichen einer Nierenrinden-Konzentration von 200/ug/g mit 50 Jahren eine tägliche Cd-Aufnahme von 440/ug nötig für einen Europäer und 325/ug für einen Japaner.

8.4. Dosis - Wirkungsbeziehungen direkt bezogen auf die Effektrate.

Empirische Daten, zusammengestellt von Kjellström (1976) zeigen, daß bei Industriearbeitern nach 10-20 Jahren eine Proteinurie auftritt, wenn sie durchschnittlichen Cd-Rauch- bzw. Staubkonzentrationen von etwa 50/ug/m^3 ausgesetzt sind (Kjellström, 1977 a). Epidemiologische Studien aus Japan belegen, daß beim Verzehr von Reis mit 0,5/ug Cd/g (entsprechend 270/ug Cd/Tag = Resorption von 13,5/ug Cd) in der Altersgruppe der 40-50 Jährigen gehäuft eine Proteinurie nachweisbar ist (Nordberg, 1976).

Bei einer inhalativen Cd-Belastung von 66/ug/m^3 Gesamt-Cd-Staub bzw. einer lungengängigen Konzentration von 21/ug/m^3 stellten Lauwerys und Mitarbeiter (1974, 1976) ein vermehrtes Auftreten einer Proteinurie fest. Nach einer Expositionszeit von mehr als 20 Jahren war bei 68% der untersuchten Arbeiter ein abweichendes elektrophoretisches Proteinausscheidungsmuster im Urin feststellbar.

Anhand eines metabolischen Modells kalkulierten Kjellström und Nordberg (1977, zit. nach UBA, 1977) die Effektrate

für die Exposition durch die Nahrung. Bei der Berechnung wird zugrundegelegt: eine alleinige Cd-Belastung durch die Nahrung, Nichtraucher, Körpergewicht 70 kg, Resorptionsrate 4,8%.

Tabelle (12):
Exposition durch die Nahrung. Berechnete Aufnahme (µg Cd/Tag), die zu einer bestimmten Effekt-Rate (Häufigkeit tubulärer Nierenschäden) im Alter von 50 Jahren führen kann (Kjellström und Nordberg, 1977).

Effekt-Rate (%)	Aufnahme (µg/Tag)
0,1	32
1	60
2,5	80
5	100
10	148
50	440

Wie bei der vorangegangenen Hochrechnung (Friberg, 1974) wurden notwendigerweise nur Durchschnittswerte zugrunde gelegt, individuelle Schwankungsbreiten blieben dabei unberücksichtigt. Dabei ist jedoch bekannt, daß die Cd-Toxizität maßgebend beeinflußt wird durch: Ernährungssituation (Zink, Calcium), Rauchgewohnheiten, Resorptions- und Ausscheidungs-Raten.
Darüber hinaus liegen Anzeichen vor für eine erhöhte Empfindlichkeit von Frauen gegenüber Cd, so daß die Einhaltung eines zusätzlichen Sicherheitsfaktors geboten ist (Nordberg, 1976; UBA, 1977).

8.5. Grenzwerte für die Cadmium-Konzentrationen

Bundesrepublik Deutschland (BRD)

Das Umwelt Bundes Amt hat neuerdings in seinem Bericht über Luftqualitätskriterien für Cd die derzeit gültigen Standards zusammengefaßt (UBA, 1977).
Nach dem Bundesimmissionsschutzgesetz wird demnach Cd der höchsten der drei Gefahrenklassen zugeordnet und darf unter einem Massenstrom 20 mg/m^3 nicht überschreiten.
Das Lebensmittelgesetz legt Höchstwerte für Cd in Farbzusätzen, Pflanzenschutzmitteln, Milch und Milchprodukten fest. Nach der Weinordnung darf der Cd-Gehalt in Wein, Traubenmost und ähnlichem bis zu 100 µg/l ansteigen; 16-fach höher als der Trinkwasser-Grenzwert.
Das Brauchwasser für Lebensmittelbetriebe soll laut Gesetz 6 µg Cd/l nicht überschreiten.

Empfehlungen ohne Rechtsverbindlichkeit

Die Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien des Bundesgesundheitsamtes (ZEBS) brachte für 1979 neue Richtlinien für Cd heraus. Je nach Lebensmittel liegen die Richtwerte zwischen 2 und 800 µg Cd/kg bezogen auf das Frischgewicht. Im Vergleich mit den entsprechenden Richtwerten von 1976 wurden dabei einige Konzentrationen heraufgesetzt, so z.B. bei Rindfleisch von 50 µg/kg auf neuerdings 100 µg/kg! Diese Richtwerte orientieren sich an den derzeit tatsächlich gemessenen Cd-Konzentrationen in Lebensmitteln und liegen bei einigen Nahrungsmitteln weit über dem von der WHO vorgeschlagenen täglichen Höchstwert von 57-71 µg pro Person und Tag (ZEBS, 1979; Wosing-Narr, ZEBS, 1977; WHO, 1972; siehe Kapitel 3, Nahrungsmittel).

Der Verein Deutscher Ingenieure (VDI) empfiehlt für Cd eine maximale Immissionskonzentration (MIK) von 50 ng/m^3 über 24 Stunden.
Entsprechend den neueren Untersuchungsergebnissen leitet das Umwelt Bundes Amt (UBA) die Feststellung ab, "daß eine Begrenzung des Cd-Gehalts der Luft von 20 ng/m^3 die Mindestanforderung an die Luftqualität unter dem Gesichtspunkt des Schutzes der Bevölkerung darstellt".
Die deutsche Forschergemeinschaft schlägt für Cd-Oxid eine maximale Arbeitsplatz Konzentration (MAK) von 100 µg/m^3 vor (Stand, 1977).

Richtwerte anderer Staaten

Das britische Komitee für Arbeitsmedizin (BOHS, 1977) empfiehlt einen MAK-Wert von 50 µg Cd/m^3 für den lungengängigen Cd-Anteil und 200 µg/m^3 für den gesamten Cd-Staub. Für eine kurzzeitige Cd-Exposition (SSEL) sieht das Komitee einen Wert von 2000 µg Cd/m^3 über maximal 10 Minuten noch für tolerabel.

In den USA liegt derzeit der MAK-Wert (Threshold Limit Value, TLV) bei 100 µg/m^3 für Cd-Rauch und bei 200 µg/m^3 für Cd-Staub (Fishbein, 1976).

Vergleichbar hoch liegen die MAK-Werte in der UdSSR, Japan und der Tschechoslowakei.
In Schweden wurde der MAK-Wert für Cd-Rauch inzwischen gesenkt auf 20 µg/m^3 und für den Gesamt-Cd-Staub auf 50 µg/m^3 (Friberg, 1974).

Ab 1. Juli 1980 ist die Verwendung und Einfuhr von Cd in Schweden laut Regierungsbeschluß untersagt (Süddeutsche Zeitung, 4. 9. 79, Nr. 203).

9. Schlußfolgerung

Die Cadmium Belastung der Umwelt und damit auch des Menschen, stellt in allen Industrienationen ein wachsendes Gesundheitsproblem dar.
Die endemischen Cd-Vergiftungsfälle in Shipham (G.B.) und die extrem hohen Cd-Konzentrationen in Nutzpflanzen in München-Großlappen und Goslar/Harz sind aktuelle Beispiele dafür.
Während die Allgemeinbevölkerung Cd hauptsächlich durch die Nahrung aufnimmt, werden Industriearbeiter oft zusätzlich inhalativ durch Cd-Rauch und Staub belastet.

Cd ist ein überall verbreitetes Spurenelement, das aufgrund seiner engen chemischen Verwandtschaft mit Zink, häufig mit diesem verbunden auftritt.
Die Analyseverfahren für organisches Material haben sich in den letzten Jahren äußerst verfeinert.
Die Weltproduktion stieg innerhalb der letzten 70 Jahre von 14 t auf 17.000 t pro Jahr an. Im Jahre 1975 wurden in der BRD 1000 t verbraucht, davon der größte Teil in der Kunststoffindustrie, bei der Batterieherstellung und in der Galvanisation.
Die Luftverunreinigung durch Cd von etwa 84 t pro Jahr geht in erster Linie zurück auf die Verhüttung von Eisen, der Verbrennung von Kohle und zum kleineren Teil auf die Herstellung und Verarbeitung von Cd selbst. Weitere 124 t gelangen durch Ablagerung von Abfällen und etwa 62 t durch Abwässer in die Umwelt. Die jährlich ausgebrachte Cd-Menge im Klärschlamm dürfte zwischen 20-40 t liegen, allein in München sind es 6 t.
Der Cd-Gehalt der Luft geht ausschließlich auf eine industrielle Umweltbelastung zurück. In sogenannten Reinluftgebieten werden derzeit 1 ng/m^3 gemessen, in industriellen Ballungsgebieten 15-25 ng/m^3.

In europäischen Nahrungsmitteln liegt im allgemeinen die Cd-Konzentration noch unter 50 µg/kg. Jedoch werden in Wiesenchampignons, Muscheln, Fischen sowie in Lebern und Nieren von Nutztieren 10-100-fach höhere Werte festgestellt.
Die tägliche Cd-Aufnahme des Menschen über die Nahrung beträgt in der BRD durchschnittlich 30-60 µg. Bei ausschließlicher Ernährung mit Nahrungsmitteln aus Cd-belasteten Gebieten wird der von der WHO vorgeschlagene Höchstwert von 57-71 µg Cd/Tag bereits weit überschritten.
Raucher inhalieren täglich zwischen 1 und 3 µg Cd.

Cd wird vom Menschen auf pulmonalem und oralem Weg aufgenommen. Die Resorptionsrate wurde für die Lunge, je nach Partikelgröße, auf 10-50% geschätzt; über den Gastro-Intestinal-Trakt werden 5-6% resorbiert, bei Calcium- und Proteinmangel sogar bis 10%.
Nach diesen Daten läßt sich für die BRD eine täglich resorbierte Cd-Menge über Nahrung und Luft von 4-6 µg errechnen, in Emittentennähe steigt dieser Wert auf 11 µg an.

Cd ist ein typisches Kumulationsgift, das nur langsam aus dem Körper ausgeschieden wird. Die berechneten biologischen Halbwertszeiten liegen organabhängig zwischen 19 und 38 Jahren. Während Neugeborene Cd nur in Spurenkonzentrationen enthalten, steigt die Body-Burden beim 50-jährigen Menschen ohne berufliche Cd-Exposition auf 5-30 mg an, davon etwa 1/3 in der Niere. Aus den Organkonzentrationen von Niere und Leber läßt sich die Body-Burden am genauesten ableiten. Eine Cd-Belastung induziert in der Leber die Bildung eines spezifischen Proteins, Metallothionein, dem eine wichtige Funktion im Cd-Transport und in der Entgiftung zukommt.

Die Ausscheidung des resorbierten Cd-Anteils geschieht nahezu ausschließlich via Faeces und Urin und ist sehr gering. Die Normalwerte für die tägliche Cd-Ausscheidung über den

Urin schwanken zwischen 2 und 10/ug, zunehmend mit höherem Alter und steigender Body-Burden.

Indikatormedien zur Messung der Gesamtkörperbelastung sind Urin, Blut und unter Vorbehalt auch die Haare. Beim beruflich nicht belasteten Menschen ohne Cd-bedingtem Nierenschaden spiegelt die Cd-Urin-Konzentration im Gruppendurchschnitt relativ zuverlässig die Cd-Nieren-Konzentration und damit die Body-Burden wider. Bei Cd-exponierten Arbeitern ist aus Blut- und Urin-Konzentrationen lediglich die akute Cd-Belastung ablesbar.

Der Cd-Metabolismus wird beeinflußt durch Nahrungskomponenten wie Calcium und Vitamin B_6. Protektive Funktionen kommen vor allem dem Zink zu, weiterhin Selen und verschiedenen Komplexbildnern.

Die Wirkung von Cd beruht auf langfristiger inhalativer und/oder oraler Belastung. Zielorgane der chronischen Exposition sind Lunge und Niere. Akute Cd-Vergiftungen mit Lungenödemen werden kaum noch beobachtet. Die chronische Cd-Wirkung auf die Niere beruht auf der selektiven Anreicherung in diesem Organ. Ab einer kritischen Cd-Konzentration von 100-300/ug/g in der Nierenrinde tritt eine Proteinurie mit einem charakteristischen Albumin, $ß_2$-Mikroglobulin-Muster auf. Bei zunehmender Belastung werden beobachtet: Glukosurie, Aminoacidurie und Störung des Calcium-Phosphat-Haushalts.
Noch wenig untersucht sind die dafür ursächlichen intrazellulären Vorgänge; vermutet wird eine Inhibierung Zink-abhängiger Enzyme. Gegenüber der chronischen Cd-Belastung stellt die Niere das empfindlichste, das kritische Organ dar.

Störungen des Mineralstoffhaushaltes sind Folgen der tubulären Nierenschäden und treten bei hohen Cd-Expositionen auf. Diese renal bedingte Osteomalazie trat in leichten Formen bei Cd-Arbeitern auf und in schwerster Ausprägung bei japanischen älteren Frauen. Wegen der äußerst schmerzhaften Knochenveränderungen wird diese Krankheit in Japan seit den 50-er Jahren als Itai-Itai-Krankheit bezeichnet.

Die Lunge ist das kritische Organ für die akute inhalative Cd-Vergiftung, tödliche Ausgänge mit Lungenödemen wurden beschrieben. Bei langfristiger Exposition findet sich eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion bis zum Emphysem.

Bluthochdruck kann im Tierexperiment durch wiederholte niedere Cd-Gaben induziert werden. Beim Menschen konnten bisher solcherlei kausale Zusammenhänge noch nicht schlüssig nachgewiesen werden.
Bei Itai-Itai-Patienten und Cd-Arbeitern finden sich leichte Anämieformen, Leber- und Pankreasstörungen.

Die cancerogene Wirkung von Cd konnte bisher nur im Tierversuch bei subcutaner Verabreichung nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen an Cd-Arbeitern weisen auf ein erhöhtes Prostata- und Nierenkrebs Risiko hin.

Aufgrund von verschiedensten Tier- und Human-Daten wurde die kritische Nierenrinden-Konzentration auf 200 µg Cd/g festgelegt. Nach entsprechenden Hochrechnungen wird dieser Wert von einer 50-jährigen Normalperson erreicht bei einer täglichen Resorption von 10 bis 13 µg Cd, bzw. einer täglichen Aufnahme von 250-360 µg Cd über die Nahrung. Für die Grundnahrungsmittel liegt die kritische Konzentration zwischen 0,4 und 0,6 µg Cd/g. In einigen stark industriell belasteten Gebieten in Japan, Großbritannien und der BRD wird dieser kritische Wert schon überschritten.

Schon bei Cd-Luftkonzentrationen unter der derzeit in der BRD gültigen maximalen Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) von 100 ug Cd/m^3 wurden Cd-bedingte Lungen- und Nierenschäden nachgewiesen.
Die neuen Forschungsergebnisse lassen es für die Gesundheit der Arbeiter ratsam erscheinen, dem Beispiel Schwedens zu folgen und den MAK-Wert drastisch auf 20 ug Cd/m^3 zu senken.

Die ständig steigenden Cd-Konzentrationen in den Nahrungsmitteln erfordern weitere ökologische Untersuchungen und zwingen zu umweltfreundlicheren Produktionsverfahren. Einen Maßstab hierfür hat wiederum die Regierung von Schweden gesetzt: Ab 1980 ist dort die Einfuhr und Verwendung von Cd untersagt.

9.1. ABSTRACT (deutsch)

JOAS, Albert:

CADMIUM IN DER HUMANTOXIKOLOGIE - EINE LITERATURÜBERSICHT

Anhand von etwa 200 Literaturstellen wurden die weltweiten Forschungsergebnisse über das Schwermetall Cadmium (Cd) von 1974-1980 diskutiert.
Demnach stellt die Cd-Belastung der Umwelt und damit auch des Menschen in allen Industrienationen ein wachsendes Gesundheitsproblem dar. Die endemischen Cd-Vergiftungsfälle in Shipham (G.B.) und die extrem hohen Cd-Konzentrationen der Nutzpflanzen in München-Großlappen und Goslar/Harz sind aktuelle Beispiele dafür.
Die besondere Gefahr des Cd für den Menschen liegt in der Akkumulation. Deshalb wird ausführlich auf den Aufnahmeweg und die Einzelwirkungen des Cd eingegangen. Über die Anreicherung des Elements in den oberen Bodenschichten, hervorgerufen durch Luftniederschläge, Dünger-, Klärschlamm- oder Industriemüllverteilung, gelangt das toxische Schwermetall in die Nahrungskette. Cd wird nur äußerst langsam von Mensch und Tier wieder ausgeschieden (Halbwertszeit 19-38 Jahre) und sammelt sich deshalb in den kritischen Organen, Niere und Leber, fortwährend an. Die anfängliche klinische Symptomlosigkeit stellt eine besondere Tücke dieser Vergiftung dar.
In der BRD wird bei ausschließlicher Ernährung mit Nahrungsmitteln aus Cd-belasteten Gebieten der von der WHO vorgeschlagene Höchstwert von 57-71 µg Cd/Tag bereits weit überschritten.
Die Cd-Aufnahme erfolgt bei industriell exponierten Arbeitern in erster Linie inhalativ über die Lunge. Bei langjährig exponierten Arbeitern werden schwere Nierenschäden im Sinne einer Proteinurie festgestellt.
Die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) von 100 µg Cd/m^3 liegt nach den vorliegenden Ergebnissen entschieden zu hoch, eine Senkung auf 20 µg Cd/m^3, entsprechend dem Beispiel Schwedens, erscheint ratsam.
Die ständig steigenden Cd-Konzentrationen in den Nahrungsmitteln zwingen zu umweltfreundlicheren Produktionsverfahren.

9.2. ABSTRACT (englisch)

JOAS, Albert:

CADMIUM IN HUMAN TOXICOLOGY - A SURVEY OF PUBLISHED MATERIAL

Approximately 200 articles (dating from 1974-1980) are being discussed in this survey of international research results concerned with the heavy metal Cadmium.
It has become apparent that industrialized countries face growing health hazards on account of the presence of this metal in the environment. This has recently been demonstrated in such cases as the endemic Cadmium poisoning in Shipham (U.K.) and the extremely high concentration found in food-plants in the Munich-Großlappen and Goslar-Harz areas (both in West-Germany).
The tendency of Cadmium to accumulate in the human body presents its specific danger to man. Therefore the absorption, transport, distribution and excretion in the human body are being thoroughly dealt with in this survey.
Cadmium enters the food chain through the upper soil-strata where its presence is caused by dustfall, the spraying of fertilizer, sewage- and industrial waste disposal. Human beings and animals excrete it only very gradually (half-life 19-38 years) and it therefore tends to accumulate in the vital organs, i.e. kidneys and liver. A particular feature of Cadmium poisoning is that initially there are no clinically observable symptoms.
In those contaminated areas in West-Germany where mainly locally grown food stuffs were consumed, the upper limit (proposed by the W.H.O.) of 57-71 µg Cadmium uptake per day is being grossly exceeded.
Workers who are industrially exposed to Cadmium absorb it chiefly through the lungs; those who have been exposed over many years show symptoms of severe kidney damage in form of proteinuria.
Considering the here discussed results the threshold limit value (TLV) of 100 µg Cd/m^3 at work is definitely too high. The consequence should be a reduction of the TLV to 20 µg Cd/m^3 as has been done in Sweden.
The ever increasing concentration of heavy metals in foodstuffs should alert us to the urgent need for ecologically sound methods of production.

10. Literaturverzeichnis

Abstracts (1978) Effect of cadmium on the biochemical components of the hepatic microsomal monooxygenase system of the male rat (Means, J.R.). Toxicol. appl. Pharmacol. 45, 306.

Altmann, H.J. (1978) Toxikologische Bedeutung der Metallothioneine. Bundesgesundhbl. 21 Nr. 19/20, 317, Sept. 1978.

Asvadi, S. and Hayes, J.A. (1978) Acute lung injury induced by cadmium aerosol (II). Am. J. Pathol. 90, 89.

Auermann, E., Dässler, H.G., Künzel, K., Jacobi, J. und Kneuer, M. (1978) Bewertung des Cadmiumgehaltes im Sedimentations- und Schwebstaub als Faktoren der Kontamination der Biosphäre. Die Nahrung 22 (3), 335.

Baker, E.L., Hayes, C.G., Landrigan, P.J., Handke, J.L., Leger, R.T., Housworth, W.J. and Harrington J.M. (1977) A nationwide survey of heavy metal absorption in children living near primary copper, lead and zinc smelters. Am. J. Epidemiol. 106, 261.

Beevers, D.G., Campell, B.C., Goldberg, A., Moore, M.R., Hawthorne V.M. (1976) Blood-cadmium in hypertensives and normotensives. The Lancet, December 4, p. 1222.

Bernard, A., Roels, H., Hubermont, G., Buchet, J.P., Masson, P.L., and Lauwerys, R.R. (1976) Characterization of the proteinuria in cadmium-exposed workers. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 38, 19.

Bernard, A., Roels, H., Buchet, J.P., Lauwerys, R. and Masson, P. (1978 a) Alpha$_1$-antitrypsin in cadmium toxicity: an evaluation of its suggested role. Toxicology, 9, 249.

Bernard, A., Goret, A., Roels, H., Buchet, J.P. and Lauwerys, R. (1978 b) Experimental confirmation in rats of the mixed type proteinuria observed on workers exposed to cadmium. Toxicology, 10, 369.

Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen (1977) Cadmium oder seine Verbindungen. A.W. Gentner Verlag Stuttgart.

BOHS, British Occupational Hygiene Society Committee on Hygiene Standards: Sub Committee on Cadmium (1977) Hygiene Standard for Cadmium. Ann. occup. Hyg. 20, 215.

Boppel, B. (1976) Blei- und Cadmium-Gehalte von Lebensmitteln. Z. Lebens. Unters.-Forsch. Nr. 160, 299, und Nr. 161, 111.

Brancato, D.J., Picchioni, A.L., Chin, L. (1976) Cadmium levels in hair and other tissues during continuous cadmium intake. J. Toxicol. Envir. Hlth. 2, 351.

Bremner, I., et al. (1978) Cadmium toxicity. Nutritional influences and the role of metallothionein. World, Rev. Nutr. Diet. 32, 165, (183 ref.).

Brown, K.S., Cherry, W.H., Forbes, W.F. (1978) Concerning the critical concentration of cadmium in human renal cortex. J. Toxicol. Envir. Hlth. 4, 939.

Buchet, J.P., Roels, H., Hubermont, G., Lauwerys, R. (1978) Placental transfer of lead, mercury, cadmium and carbon monoxide in woman. Environ. Res. 15, 494.

Buckup, H. (1975) Empfehlungen für die arbeitsmedizinische Überwachung von Cadmiumexponierten. Zbl. Arbeitsmed. 2, 45.

Buell, G. (1975) Some biochemical aspects of cadmium toxicology, review article. J. Occup. Med. 17, 189.

Bui, The-Hung., Lindsten, J., Nordberg, G.F. (1975) Chromosome analysis of lymphocytes from cadmium workers and itai-itai-patients. Environ. Res. 9, 187.

Carruthers, M., Smith, B., (1979) Evidence of cadmium toxicity in a population living in a zinc-mining area. Pilot survey of Shipham residents. Lancet, April 21, 845.

Cernik, A.A., Sayers, M.P. (1975) Application of blood cadmium determination to industry using a punched disc technique. Brit. J. Ind. Med. 32, 155.

Chang, L.W., Sprecher, J.A. (1976) Pathological changes in the kidney after methyl cadmium intoxication. Environ. Res. 12, 92.

Chin, B., Lesowitz, G.S., Bernstein, I.A. (1978) A cellular model for studying accommodation to environmental stressors: protection and potentiation by cadmium and other metals. Environ. Res. 16, 432.

Collet, P. (1975) Die Bestimmung von Schwermetallspuren in Lebensmitteln mit Hilfe der Inverspolographie. Deutsche Lebensm.-Rundsch. 71 (7), 249.

Cooper, P., Bibra, (1978) A breath of cadmium. Food Cosmet. Toxicol. June 1978, 288.

Cumbrowski, J., Raffke, W. (1975) Cadmium - Ein Schadfaktor in der menschlichen Umwelt. Z. ges. Hygiene 21 (1), 1.

Dally, S., et al. (1978) Blood cadmium level and hypertension in humans. Clin. Toxicol. 13 (3), 403.

Davis, W.E. (1970) National inventury of sources and emissions: cadmium, section I Leawood Kansas, APTD 68, WTIS - PB 192250, zit. nach UBA, 1977.

Deknudt, Gh., Léonard, A. (1975) Cytogenetic investigations on leucocytes of workers from a cadmium plant. Environ. Physiol. Biochem. 5, 319.

Detmold, Ocker, H.-D. (1978) Gehalt und Verteilung von Schwermetallen in Getreide und Getreideprodukten. Ber. Ldw. 55, 796.

Diez, Th., Rosopulo, A. (1976) Schwermetallgehalte in Böden und Pflanzen nach extrem hohen Klärschlammgaben. Landwirtsch. Forsch. Sonderh. 33 (1), 236.

Dorn, C.R., Pierce, J.O., Chase, G.R., Phillips, P.E. (1975) Environmental contamination by lead, cadmium, zinc, and copper in a new lead-producing area. Environ. Res. 9, 159.

Dornemann, A., Kleist, H. (1978) Bestimmung von Cadmium im Vollblut. Zbl. Arbeitsmed. 6, 165.

Early, J.L., Schnell, R.C. (1978) Zinc-induced protection against cadmium alteration of drug action. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 19 (2), 369.

Ehrlicher, H. (1975) Zur Vorsorgeuntersuchung Cadmiumexponierter. Zbl. Arbeitsmed. 12, 363.

Einbrodt, H.J., Rosmanith, J., Prajsnar, D. (1976) Der Cadmiumgehalt im Blut und Rauchgewohnheiten. Naturwissensch. 63, 148.

Elinder, C.-G., Kjellström, T., Linnman, L., Pershagen, G. (1978) Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from sweden. Environ. Res. 15, 473.

Encyclopaedia of occupational health and safety. (1972) Cadmium, Alloys, Compounds. Internat. Labour Office, Geneva 22, p. 233.

Evans, W.H., Read, J.I., Lucas, B.E. (1978) Evaluation of a method for the determination of total cadmium, lead and nickel in foodstuffs using measurement by flame atomic-absorption spectrophotometry. Analyst, 103, 580.

Evenson, M.A., Anderson, C.T. (1975) Ultramicro analysis for copper, cadmium, and zinc in human liver tissue by use of atomic absorption spectrophotometry and the heated graphite tube atomizer. Clin. Chem. 21 (4), 537.

Fassett, D.W. (1975) Cadmium: biological effects and occurrence in the environment. Annual Rev. Pharmacol. p. 425.

Fischer, H., Weigert, P. (1975) Untersuchungen über den Blei- und Cadmiumgehalt menschlicher Organe. Öff. Gesundh.-Wesen, 37, 732.

Fishbein, L. (1974) Mutagens and potential mutagens in the biospere. II. Metals - mercury, lead, cadmium and tin. The Sc. Total Environm. 2, 341.

Fishbein, L. (1976) Environmental metallic carcinogens: an overview of exposure levels. J. Toxicol. Environm. Hlth. 2, 77.

Foulkes, E.C. (1978) Renal tubular transport of cadmium-metallothionein. Toxicol. Appl. Pharmacol. 45, 505.

Franzke, C., Eckloff, B. (1975) Zur Cadmiumkontamination in Lebensmitteln. Z. ges. Hyg. 21 (10), 761.

Friberg, L., Piscator, M., Nordberg, G.F., Kjellström, T. (1974) Cadmium in the environment, 2nd Edition, CRC Press Inc., Cleveland, Ohio.

Friberg, L. (1979) Cadmium in Shipham, letter. Lancet, April 14, p. 823.

Frickenhaus, B., Lippal, J., Gordon, T., Einbrodt, H.J. (1976) Blutdruck und Pulsfrequenz bei oraler Belastung mit Cadmiumsulfid im Tierversuch. Zbl. Bakt. Hyg., Abt. Orig. B 161, 371.

Fulkerson, W., et al. (1973) Cadmium, the dissipated element. ORNL-NSF-EP-21, Oak Ridge National Laboratory, zit. nach IARC, 1976.

Gabor, S., Bordás, E., Papilian, V.V. (1976) Die Rolle der Thioaminsäuren bei durch Cadmium hervorgerufenen experimentellen Hodenschädigungen. Arch. Toxicol. 36, 163.

Glausner, S.C., Bello, C.T., Glausner, E.M. (1976) Blood-cadmium levels in normotensive and untreated hypertensive humans. Lancet, April 3, p. 717.

Graham, J.A., Miller, F.J., Daniels, M.J., Payne, E.A., Gardner, D.E. (1978) Influence of cadmium, nickel and chromium on primary immunity in mice. Environ. Res. 16, 77.

Gross, S.B., Yeager, D.W., Middendorf, M.S. (1976) Cadmium in liver, kidney, and hair of humans, fetal through old age. J. Toxicol. Environm. Hlth. 2, 153.

Hamilton, D.L., Smith, M.W. (1978) Inhibition of intestinal calcium uptake by cadmium and the effect of a low calcium diet on cadmium retention. Environ. Res. 15, 175.

Hansén, L., Kjellström, T., Vesterberg, O. (1977) Evaluation of different urinary proteins excreted after occupational cadmium exposure. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 40, 273.

Harvey, T.C., Chettle, D.R., Fremlin, J.H., Haddad, I.K., Downey, S.P. (1979) Cadmium in Shipham, letter. Lancet, March 10, p. 551.

Hecht, H. (1978) Der Gehalt des Fleisches an toxischen Elementen. Ber. Ldw. 55, 828.

Heindrycks, R., Demuynck, M., Dams, R., Janssens, M., Rahn, K.A. (1977) Mercury and cadmium in Belgian aerosols. In: Problems of the contamination of man and his environment by mercury and cadmium, p. 135, zit. nach UBA, 1977.

Heldwein, R., Tromballa, H.W., Broda, E. (1977) Aufnahme von Cobalt, Blei und Cadmium durch Bäckerhefe. Z. Allg. Mikrob. 17 (4), 299.

Helmer, R. (1976) Abfalltechnische Aspekte des Umweltproblems Schwermetalle. Müll und Abfall, 8, 198, zit. nach UBA, 1977.

Hernberg, S. (1976) Incidence of cancer in population with exceptional exposure to metals. In: Hiatt H.H. Origins of human Cancer, Vol. 4, Cold Spring Harbor N.Y..

Hidalgo, H.A., Vasantha Koppa, Bryan, S.E. (1978) Induction of cadmium-thionein in mouse tumor cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 45, 521.

IARC (1976) International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, Lyon 1976/11, p. 39.

Jones, M.M., Weaver, A.D., Weller, W.L. (1978) The relative effectiveness of some chelating agents as antidotes in acute cadmium poisoning. Res. Communic. Chem. Path. Pharm. 22 (3), 581.

Karcioglu, Z.A., Sarper, R.M., Rinsvelt, van H.A., Guffey, J.A., Fink, R.W. (1978) Trace element concentrations in renal cell carcinoma. Cancer 42, 1330.

Kawai, K., Fukuda, K., Kimura, M. (1976) Morphological alterations in experimental cadmium exposure with special reference to the onset of renal lesion. In: Nordberg, G.F. (ed.) Effects and Dose-Response, Relationships of Toxic Metals. Amsterdam, Elsevier, p. 343.

Kazantzis et al. (1976) zit. nach Nordberg, G.F. 1976 (ed.) Effects and Dose-Response, Relationships of Toxic Metals. Amsterdam, Elsevier, p. 43.

Kelle, D., Dekanić, D., Kostial, K. (1979) Influence of sex and dietary calcium on intestinal cadmium absorption in rats. Arch. Environ. Hlth. Jan./Feb., p 30.

Kiesl, E. (1979) Stichworte des Oberbürgermeisters von München für die aktuelle Stunde am 7. 3. 1979

Kimura, M., Otaki, N., Yoshiki, S., Suzuki, M., Horiuchi, N., Suda, T. (1974) The isolation of metallothionein and its protective role in cadmium poisoning. Arch. Biochem. Biophysics, 165, 340.

Kingsley, B.S., et al. (1979) Cadmium transport in isolated perfused rat liver: zinc-cadmium competition. Am. J. Physiol. 236, C 139.

Kinkeldey, G. (1978) Ermittlung eines Verteilungsmusters für Cadmium in der menschlichen Leber. Z. ges. Hyg. 24 (12), p 927.

Kjellström, T., Lind, B., Linnman, L., Elinder, C.-G. (1975) Variation of cadmium concentration in swedish wheat and barley. Arch. Environ. Hlth. 30, 321.

Kjellström, T. (1976) Epidemiological evaluation of proteinuria in long-term cadmium exposure with a discussion of dose-response relationships. In: Nordberg, G.F. (ed.) Effects and Dose-Response, Relationships of Toxic Metals. Amsterdam, Elsevier, p. 309.

Kjellström, T., Evrin, P.E., Rahnster, B. (1977 a) Dose-response analysis of cadmium-induced tubular proteinuria. Environ. Res. 13, 303.

Kjellström, T., Shiroishi, K., Evrin, P.E. (1977 b) Urinary $ß_2$-microglobulin excretion among people exposed to cadmium in the general environment. Environ. Res. 13, 318.

Kjellström, T., Nordberg, G.F. (1978 a) A kinetic model of cadmium metabolism in the human being. Environ. Res. 16, 248.

Kjellström, T., Borg, K., Lind, B. (1978 b) Cadmium in feces as an estimator of daily cadmium intake in sweden. Environ. Res. 15, 242.

Klein, B. (1974) Untersuchung zur Herkunft und Beseitigung der Blei- und Cadmiumkontamination. Dissertation AF 26-28, LS, p. 16.

Kojima, S., Haga, Y., Kurihara, T., Yamawaki, T. (1977) A comparison between fecal cadmium and urinary $ß_2$-microglobulin, total protein, and cadmium among japanese farmers. Environ. Res. 14, 436.

Kołonel, L.N. (1976) Association of cadmium with renal cancer. Cancer, 37, 1782.

Kreuzer, W. (1978) Cadmium in Nieren von Schlachttieren - bedenklich für die menschliche Gesundheit? Münch. med. Wschr. 120 (40), 1287.

Landesgewerbeanstalt Bayern (1975) Aufstellung einer Bilanz über Verbrauch und Verbleib von Cadmium in der BRD im Jahre 1973. Forschungsauftrag des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit, Bonn, p. 62, unveröffentlichte Ergänzung (1976), zit. nach UBA, 1977.

Laub, E., Waligorski, F., Woller, R. (1977) Über die Cadmiumanreicherung in Champignons. Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 164, 269.

Lauwerys, R.R., Buchet, J.P., Roels, H.A., Brouwers, J., Stanescu, D. (1974) Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. Arch. Environ. Hlth. 28, 145.

Lauwerys, R.R., Buchet, J.P., Roels, H.A., Berlin, A., Smeets, J. (1975) Intercomparison program of lead, mercury, and cadmium analysis in blood, urin, and aqueous solutions. Clin. Chem. 21 (4), 551.

Lauwerys, R.R., Buchet, J.P., Roels, H.A. (1976) The relationship between cadmium exposure or body-burden and the concentration of cadmium in blood and urin in man. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 36, 275.

Lauwerys, R.R., Buchet, J.P., Roels, H.A., Hubermont, G. (1978) Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women. Environ. Res. 15, 278.

Lauwerys, R.R. (ed.) (1978) Criteria (dose/effect relationships) for cadmium. Commission of the european communities, Pergamon Press, Oxford (560 ref.).

Lehnert, G. (1976) Chronische Schwermetallvergiftungen. Internist, 17, 411.

Lewis, G.P., Jusko, W.J., Coughlin, L.L. (1972) Cadmium accumulation in man: influence of smoking, occupation, alcoholic habit and disease. J. Chron. Dis. 25, 717, zit. nach UBA, 1977.

Lorenz, H., Käferstein, F.K. (1977) Erfassung und Bewertung von Umweltchemikalien im Hinblick auf die Belastung des Menschen, dargestellt am Beispiel der Schwermetalle Blei, Cadmium und Quecksilber. Ber. Ldw. 55, 772.

Lorenz, H., Kossen, M.-Th., Käferstein, F.K. (1978) Blei-, Cadmium- und Quecksilbergehalte in Speisepilzen. Bundesgesundhbl. 21 (13), 202.

Machata, G. (1975) Über die Normalgehalte von Cadmium, Kupfer und Zink im Blut der Wiener Bevölkerung. Wien. klin. Wochenschrift, 87 (15), 484.

Markard, Ch. (1978/79) Cadmium eine Bedrohung für den Menschen. Umweltmarkt von A bis Z. Vogel-Verlag, Würzburg.

May, P.M., et al. (1979) Synergitic chelation therapy or mixed ligand complexes for plutonium and cadmium poisoning? (letter), Nature, 278 (5704), 581.

McLellan, J.S., Thomas, B.J., Fremlin, T.C., Harvey, T.C. (1975) Cadmium-its in vivo detection in man. Phys. Med. Biol. 20 (1), 88.

Mills, C.F., et al. (1979) Cadmium toxicity, letter. Lancet, 1 (8125), 1090.

Minister für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen (1975) Zwischenbericht über die Ermittlung der Luftverunreinigung im Raum Duisburg-Oberhausen-Mühlheim-Düsseldorf. Dezember, 1975, zit. nach UBA, 1977.

Mueller, B. (1975) Gerichtliche Medizin, II. Toxikologie. Springer Verlag, Heidelberg, p. 960.

Müller, G., Prosi, F. (1977) Cadmium in Fischen des mittleren und unteren Neckars, Veränderungen seit 1973. Naturwissenschaften, 64, 530.

Murray, M.J., Flessel, C.P. (1976) A comparison of carcinogenic and non-carcinogenic metals in vitro. Biochim. Biophys. Acta, 425, 256.

Neeb, R., Wahdat, F. (1974) Zur invers-voltammetrischen Bestimmung des Cadmiums in Aerosolen. Z. Anal. Chem. 268, 275.

Nogawa, K., Ishizaki, A., Fukushima, M., Shibata, I.,Hagino, N. (1975) Studies on the women with acquired fanconi syndrome observed in the Ichi river basin polluted by cadmium. Environ. Res. 10, 280.

Nogawa, K., Ishizaki, A., Kawano, S. (1978) Statistical observations of the dose-response relationships of cadmium based on epidemiological studies in the Kakehashi river basin. Environ. Res. 15, 185.

Nomiyama, K., Nomiyama, H. (1976 a) Mechanism of urinary excretion of cadmium. In: Nordberg, G.F. (ed.) Effects and Dose-Response, Relationships of Toxic Metals. Amsterdam, Elsevier, 1976, p. 371.

Nomiyama, K., Sugata, Y., Nomiyama, H., Yamamoto, A. (1976 b) Dose-response relationship for cadmium. In: Nordberg, G.F. (ed.) (wie oben) p. 380.

Nordberg, G.F., Goyer, R., Nordberg, M. (1975) Comparative toxicity of cadmium-metallothionein and cadmium chloride on mouse kidney. Arch. Pathol. 99, April 1975, p. 192.

Nordberg, G.F. (ed.) (1976) Effects and Dose-Response, Relationships of Toxic Metals. Amsterdam, Elsevier, 1976.

Nordberg, M. (1978) Studies on metallothionein and cadmium. Environ. Res. 15, 381.

Norseth, T. (1976) Industrial viewpoints on cancer caused by metals as an occupational disease. In: Hiatt, H.H. (ed.) Origins of Human Cancer, 1976, Vol. 4 Cold Spring Harbor N.Y. Book A p. 159.

Ocker, H.-D. (1978) Gehalt und Verteilung von Schwermetallen in Getreide und Getreideprodukten. Ber. Ldw. 55, 798.

Ohanian, E.V., Iwai, J., Leitl, G., Tuthill, R. (1978) Genetic influence on cadmium-induced hypertension. Am. J. Physiol. 235 (4), H 385.

Oleru, U.G. (1976) Kidney, liver, hair and lungs as indicators of cadmium absorption. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 37, 617.

Orvini, E., Gills, T.E., Fleur, L.P.D. (1974) Method for determination of selenium, arsenic, zinc, cadmium and mercury in environmental matrices by neutronic activation analysis. Anal. Chem. 46, 1294.

Östergaard, K. (1977) The concentration of cadmium in renal tissue from smokers and non-smokers. Acta. Med. Scand. 202, 193.

Östergaard, K. (1978) Renal cadmium concentration in relation to smoking habits and blood pressure. Acta Med. Scand. 203, 379.

Paulev, P.-E., Solgaard, P., Tjell, J.C. (1978) Interlaboratory comparison of lead and cadmium in blood, urine, and aqueous solutions. Clin. Chem. 24 (10), 1797.

Perry, H.M., Perry, E.F. (1974) Possible relationships between the physical environment and human hypertension: cadmium and hard water. Prevent. Med. 3, 344.

Perry, E.F., Koirtyohann, S.R., Perry, H.M. (1975) Determination of cadmium in blood and urine by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry. Clin. Chem. 21 (4), 626.

Perry, H.M. (1976) Review of hypertension induced in animals by chronic ingestion of cadmium. In: Prasad, A.S. (ed.) Trace Elements in Human Health and Disease, Vol. II, N.Y., 417.

Pfeilsticker, K., Markard, C. (1975) Cadmium-, Blei- und Zinkgehalt pflanzlicher Lebensmittel aus Kleingärten eines Industriegebiets. Lebensm. Unters.-Forsch. 158, 129.

Pietrzak-Flis, Z., Rehnberg, G.L., Favor, M.J., Cahill, D.F., Laskey, J.W. (1978) Chronic ingestion of cadmium and/or tritium in rats. Environ. Res. 16, 9.

Pinchin, M.J., Newham, J., Thompson, R.P. (1978) Lead, copper, and cadmium in teeth of normal and mentally retarded children. Clin. Chim. Acta, 85, 89.

Piscator, M. (1976) The chronic toxicity of cadmium. In: Prasad, A.S. (ed.) Trace Elements in Human Health and Disease, Vol. II N.Y. p. 431.

Piscator, M., Pettersson, B. (1977) Chronic cadmium-poisoning. In: Brown, S.S. (ed.) Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals. Elsevier, North Holland, zit. nach Altmann, 1978.

Piscator, M. (1978) Serum $ß_2$-microglobulin in cadmium exposed workers. Pathol. Biol. (Paris) 26, 321.

Raptis, S., Müller, K. (1978) Eine neue Methode zur Bestimmung von Cadmium im Blutserum. Clin. Chim. Acta, 88, 393.

Rauhut, A., Balzer, D. (1973) Verbleib von Cadmium in der BRD. Landesgewerbeanstalt Bayern, Nürnberg.

Rauhut, A. (1976) Verbrauch und Verbleib von Cadmium in der BRD im Jahre 1973. Metall 9, p. 269, zit. nach UBA, 1977.

Ribas, B., Dean, M., Schmidt, W. (1977) Zinkschutz gegen Cadmiumvergiftung. Zbl. Arbeitsmed. 4, 81.

Roels, H., Hubermont, G., Buchet, J.P., Lauwerys, R. (1978) Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women. Environ. Res. 16, 236.

Roels, H., Bernard, A., Buchet, J.P., Goret, A., Lauwerys, R., Chettle, D.R., Harvey, T.C., Haddad, I.A. (1979) Critical concentration of cadmium in renal cortex and urine, letter. Lancet, Jan. 27, p. 221.

Rohde, G. (1975) Schwermetalle in Lebewesen und Böden. ANS-Mitteilungen, Sonderheft Nr. 2, p. 24, zit. nach UBA, 1977.

Rohrer, S.R., Shaw, S.M., Lamar, C.H. (1978) Cadmium induced endothelial cell alterations in the fetal brain from prenatal exposure. Acta Neuropathol. (Berl.) 44, 147.

Rosenberger, G., Gründer, H.D., Crößmann, G. (1976) Untersuchung über Aufnahme und Anreicherung von Schwermetallen bei Milchkühen durch Verfütterung von zink-, blei- und cadmiumhaltigem Industriestaub. Dtsch. Tierärztl. Wschr. Nr. 83, 471.

Rosmanith, J., Breining, H. (1975 a) Beschleunigung der Entstehung von experimentellen Lungenfibosen durch Urethan nach intratrachealer Applikation von Cadmiumsulfid und Kohlenstaub. Beitr. Silikose-Forsch. 27 (H 1), 12.

Rosmanith, J., Einbrodt, H.J., Gordon, T. (1975 b) Beziehungen zwischen Blei- und Zinkniederschlägen und den Schwermetallgehalten (Pb, Zn, Cd) im Blut, Urin und in den Haaren bei Kindern. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B 161, 125.

Rosmanith, J., Einbrodt, H.J., Ehm, W. (1977) Zum Verhalten von Cadmium und Blei bei Kindern mit unterschiedlicher Cadmium- und Bleibelastung. Zbl. Bakt. Hyh. I. Abt. B 165, 207.

Rühling, U. (1980) Umweltgift Blei. Öko-Mitteilungen, Institut für angewandte Ökologie, Freiburg, Juni 1980.

Saito, H., Shioji, R., Hurukawa, Y., Arikawa, T., Saito, T., Nagi, K., Furuyama, T., Yoshinaga, K. (1977 a) Chronic cadmium poisoning induced by environmental cadmium pollution. Jap. J. Med. 16 (1), 2.

Saito, H., et al. (1977 b) Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. Contr. Nephrol. 6, 1.

Sartorius, R., Seifert, B., Vahrenholt, F. (1977) Emissionsquellen und Immissionssituation für Cadmium in der BRD. Staub-Reinhalt. Luft. 37 (11), 422.

Sato, N., Kamada, T., Suematsu, T., Shichiri, M., Hayashi, N., Matsumura, T., Kishida, Y., Abe, H., Furuyama, F., Ishibashi, F., Hagihara, B. (1978 a) Cadmium toxicity and liver mitochondria. I. Different effects of cadmium administered in vivo to rats. J. Biochem. 84, 117.

Sato, N., Kamada, T., Suematsu, T., Abe, H., Furuyama, F., Hagihara, B. (1978 b) Cadmium toxicity and liver mitochondria. II. Protective effect of hepatic solubled fraction against cadmium-induced mitochondrial dysfunction. J. Biochem. 84, 127.

Scott, R., Mills, E.A., Fell, G.S., Husain, F.E., Yates, A.J., Paterson, P.J., McKirdy, A., Ottoway, J.M., Fitzgerald-Finch, O.P., Lamont, A. (1976) Clinical and biochemical abnormalities in coppersmiths exposed to cadmium. Lancet, August 21, p. 396.

Schroeder, H.A., Buckman, J. (1967) Cadmium hypertension. Arch. Environ. Hlth. 14, 693.

Schubert, J., Riley, E.J., Tyler, S.A. (1978) Combined effects in toxicology - a rapid systematic testing procedure: cadmium, mercury, and lead. J. Toxic. Environ. Hlth. 4, 763.

Schulte-Löbbert, F.J., Bohn, G., Acker, L. (1978) Untersuchungen zur exogenen Cd-Aufnahme bei Säuglingen und Kleinkindern. Beitr. gerichtl. Med. 36, 491.

Shiraishi, Y. (1975) Cytogenetic studies in 12 patients with itai-itai disease. Humangenetik, 27, 31.

Shiroishi, K., Kjellström, T., Kubota, K., Evrin, P., Anayama, M., Vesterberg, O., Shimada, T., Piscator, M., Iwata, T., Nishino, H. (1977) Urin analysis for detection of cadmium-induced renal changes, with special reference to $ß_2$-microglobulin. Environ. Res. 13, 407.

Shuman, M.S., Voors, A.W., Gallagher, P.N. (1974) Contribution of cigarette smoking to cadmium accumulation in man. Bull. Environ. Contamin. Toxic. 12 (5), 570.

Siegel, O. (1975) Die Problematik der Festlegung von Grenzwerten für Schwermetalle im Müllklärschlammkompost. ANS-Mitteilungen Nr. 55, 231.

Sozialministerium Niedersachsen, Reinhaltung der Luft, Nr. 5, 1979.

Sperling, K.-R., Bahr, B., Kremling, K. (1977) Heavy metal determination in sea water and in marine organisms with the aid of flameless aas. Z. Lebensm. Untersuch.-Forsch. 163, 87.

Stanescu, D., Veriter, C., Frans, A., Goncette, L., Roels, H., Lauwerys, R., Brasseur, L. (1977) Effects on lung of chronic occupational exposure to cadmium. Scand. J. resp. Dis. 58, 289.

Stowe, H.D. (1972) Clinical and morphological effects of oral cd. toxicity in rabbits. Arch. Pathol. 94, 389.

Süddeutsche Zeitung Nr. 52, 53, 54, 56, 92, 146, 165, 170, 187, 191, 192, 195, 197, 201, 203, 205, 231, 283 (1979); 49, 54, 117, 188, 289 (1980); 27,40 (1981).

Sugawara, N., Sugawara, C. (1974) Cadmium accumulation in organs and mortality during a continued oral uptake. Arch. Toxicol. 32, 297.

Sugimae, A. (1974) Emissions-spectrography determination of trace-elements in air-borne particulate matter. Anal. Chem. 46, 1123.

Syversen, T.L.M. (1975) Cadmium-binding in human liver and kidney. Arch. Environ. Hlth. 30, 158.

Syversen, T.L.M., Stray, T.K., Syversen, G.B., Ofstad, J. (1976) Cadmium and zinc in human liver and kidney. Scand. J. clin. Lab. Invest. 36, 251.

Szadkowski, D., Schaller, K.-H., Lehnert, G. (1969) Renale Cadmiumausscheidung, Lebensalter und arterieller Blutdruck. Z. klin. Chem. Biochem. 7, 551, zit. nach UBA, 1977.

Task Group on Metal Accumulation (1973) Environ. Physiol. Biochem. 3, 65, zit. nach Nordberg, 1976.

Tati, M., Katagiri, Y., Kawai, M. (1976) Urinary and fecal excretion of cadmium in normal japanese. In: Nordberg, G.F. (ed.) Effects and Dose-Response, Relationships of Toxic Metals. Amsterdam, Elsevier, p. 331.

Tellkamp, H., et al. (1978) Mineral content determination of bones with 109 Cd - first practical results. Radiol. Diagn. (Berl.) 19, 742.

Teworte, W. (1973) Blei, Zink, Cadmium-Gewinnung, Einsatz und Emissionen. Staub-Reinhalt. Luft, 33, 422, zit. nach UBA, 1977.

Thürauf, J., Schaller, K.-H., Valentin, H. (1975 a) Umweltgefährdung und Gesundheitsschäden durch Cadmium. Deutsch. Ärztblatt, 16, 1129.

Thürauf, J., Schaller, K.-H., Engelhardt, E., Gossler, K. (1975 b) Der Cadmium-Gehalt der menschlichen Placenta. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 36, 19.

Tsuchiya, K. (1976 a) Proteinuria of cadmium workers. J. Occup. Med. 18 (7), 463.

Tsuchiya, K. (1976 b) Epidemiological studies on cadmium in the environment in Japan: etiology of itai-itai disease. Federation Proceedings 35 (12), 2412.

UBA, Umwelt Bundes Amt (1981) Cadmium-Bericht, Texte 1/81.

UBA, Umwelt Bundes Amt (1977) Luftqualitätskriterien für Cadmium. Berichte 4/77, Bismarckplatz 1, 1 Berlin 33.

Voors, A.W., Shuman, M.S. (1977) Liver cadmium levels in North Carolina residents who died of heart disease. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 17 (6), 692.

Vostral, J. (1976) Dose-response relationship of mercury and cadmium effects on renal sodium transport. In: Nordberg, G.F. (ed.) Effects and Dose-Response, Relationships of Toxic Metals. Amsterdam, Elsevier, p. 299.

Vuori, E., et al. (1979) Biologically active metals in human tissues. II. The effect of age on the concentration of cadmium in aorta, heart, kidney, liver, lung, pancreas and skeletal muscle. Scand. J. Work. Environ. Hlth. 5, 16.

Ward, R.J., Fisher, M., Tellez-Yudilevich, M. (1978) Significance of blood cadmium concentrations in patients with renal disorders or essential hypertension and the normal population. Annal. Clin. Biochem. 15, 197.

Watanabe, H., Murayama, H. (1974) A study on health effect indices concerning population in cadmium-polluted area. In: Recent Advances in the Assessment of Health Effects of Environmental Pollution, Paris, June, 1974, Vol. 7, p. 91, Commission of the european communities, Luxenbourg, zit. nach Kojima, 1977.

Webb, M., Etienne, A.T. (1977) Studies on the toxicity and metabolism of cadmium-thionein. Biochem. Pharmacol. 26, 25.

WHO, World Health Organisation (1972) Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead,and cadmium. Tech. Report Series, No. 505, 1-32.

WHO, World Health Organisation (1978) Environmental Health Criteria for Cadmium. Report from a meeting in Geneva, July, 1975, zit. nach Kjellström, 1978 a.

Willems, G.G., Neeb, R. (1974) Vergleichende Untersuchungen an polarographischen Analyseverfahren. Z. Anal. Chem. 269, 1.

Wöbken, K. (1976) Sondermülldeponien in Nordenham. Berichte der abwassertech. Vereinigung, Nr. 28, 721, zit. nach UBA, 1977.

Woggon, H., Jehle, D. (1976) Über die Blei- und Cadmiumgehalte von Kleinkindernahrung und ihre lebensmittelhygienisch-toxikologische Bedeutung. Die Nahrung, 20 (8), 807.

Wosing-Narr, U., Musche, R. (ZEBS) (1977) Eine Betrachtung über die Abschätzbarkeit der Schwermetallzufuhr (Blei, Cadmium, Quecksilber) über Lebensmittel. Bundesgesundhbl. 20 (4), 49.

Wysowski, D.K., Landrigan, P.J., Ferguson, S.W., Fontaine, R.E., Tsongas, T.A., Porter, B. (1978) Cadmium exposure in a community near a smelter. Am. J. Epidem. 107 (1), 27.

Yoshiki, S., Yanagisawa, T., Kimura, M., Otaki, N., Suzuki, M., Suda, T. (1975) Bone and kidney lesions in experimental cadmium intoxication. Arch. Environ. Hlth. 30, 559.

ZEBS, Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umwelt-Chemikalien des Bundes-Gesundheits-Amtes. (1979) Blei, Cadmium und Quecksilber in und auf Lebensmitteln. D. Reimer Verlag, Berlin.

(188 Literaturstellen)

LEBENSLAUF

Am 19. September 1951 wurde ich als Sohn der Buchhalterin Karola Joas, geb. Ostberg und ihres Ehemannes, dem Volksschullehrer Michael Joas, in Wemding Kreis Donau-Ries geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Lützelburg bei Augsburg (1957-63) und der Realschule in Augsburg (1963-67) schloß ich von 1967-70 eine Lehre als Elektromechaniker ab, mit dem ursprünglichen Ziel, Elektrotechnik zu studieren.
Von 1970-73 besuchte ich das Institut für Erwachsenenbildung, Bayernkolleg Augsburg, und erhielt dort das Reifezeugnis.
Meinen 1 1/2 jährigen Zivildienst leistete ich in der Urologischen Klinik in Augsburg ab mit vorwiegend pflegerischen Tätigkeiten; hier fiel der Entschluß zum Medizinstudium.

Ab 1974 studierte ich Humanmedizin an der LMU-München ohne Unterbrechung; die ärztliche Vorprüfung bestand ich 1976, die drei Teile der ärztlichen Prüfung in den Jahren 1977, 1980, 1981.
Während meiner Ausbildung im Praktischen Jahr arbeitete ich in der Haunerschen Kinderklinik, der Medizinischen Klinik Innenstadt und dem Krankenhaus **Schwabing** Abt. Chirurgie.

Seit 1980 bin ich verheiratet mit der Medizinstudentin Susanne Holtz-Joas; gemeinsam haben wir den Sohn Fabian.

Anschrift: Am Südhang 4
8901 Lützelburg
Tel.: 08230 1710 oder 089 2713338